Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
im Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin
Abteilung Gastroenterologie

Direktor: Professor Dr. med. K. E. Hampel

KLINISCHE UND EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG ZUR WERTIGKEIT EINES MODIFIZIERTEN BERNSTEINTESTES IN DER DIAGNOSTIK DER REFLUXKRANKHEIT

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde an den
Medizinischen Fachbereichen
der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ursel Degenhardt
aus Bremen

1986

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
im Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin
Abteilung Gastroenterologie

Direktor: Professor Dr. med. K. E. Hampel

Klinische und experimentelle Untersuchung zur Wertigkeit eines modifizierten Bernsteintestes in der Diagnostik der Refluxkrankheit

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ursel Degenhardt

aus Bremen

Referent: Professor Dr. med. K. E. Hampel

Korreferent: Professor Dr. med. G. Palme

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 13. Februar 1986

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1	EINLEITUNG	5
1.1	Übersicht zur Refluxkrankheit	5
1.1.1	Historische Entwicklung	5
1.1.2	Häufigkeit der Refluxkrankheit	6
1.1.3	Pathogenese	7
1.1.4	Symptomatik	12
1.1.5	Komplikationen	14
1.1.6	Diagnostische Verfahren - Übersicht	16
1.1.7	Säureperfusionstest (Bernsteintest)	16
1.1.8	Ösophagoskopie, Biopsie und Histologie	21
1.2	Zielsetzung der Arbeit	23
2	METHODE	25
2.1	Untersuchte Personengruppen	25
2.1.1	Patientengruppe	25
2.1.2	Kontrollgruppe	25
2.2	Anamnese	25
2.3	Endoskopie und Histologie	27
2.4	Säuresekretionstest	28
2.4.1	Vorbereitung des Patienten	28
2.4.2	Untersuchungsgang	28
2.4.3	Bewertung	29
2.4.4	Magensaftanalyse	29

		Seite
2.5	Modifizierter Perfusionstest	30
2.5.1	Vorbereitung des Patienten	30
2.5.2	Untersuchungsgang	30
2.5.3	Bewertung	31
2.6	Zur Differenzierung zwischen saurem und "alkalischem" Reflux	33
3	ERGEBNISSE	35
3.1	Gruppenzuordnung	35
3.2	Auswertung der Fragebögen	37
3.3	Endoskopie und Histologie	39
3.3.1	Endoskopie	39
3.3.2	Histologie	41
3.4	Säuresekretionstest	43
3.5	Magensaftanalyse	46
3.5.1	H^+-Ionenkonzentration	46
3.5.2	Gallensäurenkonzentration	48
3.5.3	Osmolalität	51
3.6	Modifizierter Perfusionstest	53
4	DISKUSSION	57
5	SCHLUSSBEMERKUNG	69
6	LITERATURVERZEICHNIS	71

1 EINLEITUNG

1.1 Übersicht zur Refluxkrankheit

1.1.1 Historische Entwicklung

Das heute gültige pathophysiologische Konzept über die Genese der Refluxösophagitis besteht erst seit Beginn der dreißiger Jahre dieses Jahrhunderts. Fast gleichzeitig veröffentlichten der Wiener Pathologe HAMPERL (1934) und der New Yorker Arzt WINKELSTEIN (1935) ihre Beobachtungen, daß die Ösophagitis nicht nur - wie bis dahin angenommen - durch Infektionen, chemische Reize oder als Sekundäreffekte bei Kardiospasmus, Divertikel oder Neoplasmen entsteht, sondern viel häufiger durch Andauung des vom Magen in den Ösophagus refluierenden Magensaftes. Da beide Erstbeschreiber von der schädigenden Wirkung von Salzsäure und Pepsin auf die Schleimhaut der Speiseröhre ausgingen, wurde der Begriff "peptische Ösophagitis" für diese Art der Ösophagusschleimhautentzündung geprägt (57,131).

Erst in den vierziger Jahren wurde der Begriff "Refluxösophagitis" durch ALLISON eingeführt (2).

Heute definiert man die **Refluxösophagitis** als Folge eines gastroösophagealen Refluxes von Magen- oder Duodenalinhalt in die Speiseröhre mit makroskopisch und/oder histologisch faßbaren Läsionen der Mukosa (61).

Unter dem Oberbegriff **Refluxkrankheit** werden Krankheitsbilder zusammengefaßt, die durch gastroösophagealen Reflux hervorgerufen werden. Darunter versteht man sowohl die Refluxösophagitis als auch das Vorliegen der typischen Refluxsymptome (Sodbrennen, Regurgitation und Dysphagie) ohne Ösophagitis (21,62,64).

1.1.2 Häufigkeit der Refluxkrankheit

1981 untersuchten BLUM und GIRARDI in einer prospektiven Studie die Beschwerdebilder von 578 Patienten mit Abdominalbeschwerden: 8 % wiesen eindeutig eine Refluxsymptomatik auf; bei weiteren 20 % bestand aufgrund der Symptome der Verdacht auf eine Refluxkrankheit. Aus den Ergebnissen der Untersuchung ging hervor, daß die Refluxkrankheit in der ambulanten Praxis ein häufig auftretendes Krankheitsbild zu sein scheint (62).

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen BLUM et al. in einer weiteren Studie bei ambulanten und stationären Patienten. Unter 1300 endoskopierten Patienten fand sich bei 6 % eine Refluxösophagitis. Bei weiteren 3 % trat die Refluxösophagitis in Kombination mit einem floriden Ulkus auf (62).

Einen höheren Anteil an Patienten mit Refluxösophagitis fanden wir bei der Auswertung von 954 Endoskopieprotokollen des Jahres 1982 aus der Gastroenterologischen Abteilung des Klinikums Charlottenburg der Freien Universität Berlin: Bei insgesamt 163 Patienten (≙ 17 %) konnte endoskopisch eine Ösophagitis nachgewiesen werden. Die leichteste Form der Ösophagitis (Grad I) war mit 61 % am häufigsten vertreten, während eine Ösophagitis Grad II bei 16 % der Patienten auftrat. Eine Ausdehnung der entzündlichen Veränderungen auf die gesamte Zirkumferenz des distalen Ösophagus (Grad III) wurde bei 5,8 % der Patienten diagnostiziert, und bei 15,8 % der Untersuchungen fand sich der schwerste Ausprägungsgrad der Refluxösophagitis mit Ausbildung einer Stenose oder eines Ulkus im distalen Ösophagus (Grad IV). Die Ösophagitis wurde in allen Fällen histologisch bestätigt. Eine Refluxösophagitis in Kombination mit einem floriden Ulcus ventriculi oder duodeni lag bei 26 weiteren Patienten vor (≙ 2,7 %).

Die Prävalenz (Erkrankungen / Gesamtpopulation) der Refluxkrankheit scheint mit zunehmendem Lebensalter anzusteigen (56). In klinischen Studien liegt das mittlere Lebensalter der Patienten meist über 50 Jahre. Auch die Inzidenz (Erkrankungen / 100.000 Personen) der schweren Refluxösophagitis nimmt vom 5. bis 7. Lebensjahrzehnt steil zu (27).

Bei der Literaturübersicht scheint die Refluxkrankheit ohne Ösophagitis 1,2- bis 2mal häufiger bei Frauen aufzutreten als bei Männern, während die Refluxkrankheit mit Ösophagitis bei Männern häufiger vorkommt (Verhältnis von Männern zu Frauen wie 4 : 1; 176).

1.1.3 Pathogenese

Unter gastroösophagealem Reflux versteht man das Zurückfließen von Magen- oder Duodenalinhalt in die Speiseröhre ohne Würgen und Erbrechen (61).

Durch die Anwendung der Langzeit-pH-Metrie ist es möglich geworden, das Refluxverhalten von gesunden Personen und Refluxkranken zu studieren (37,39). Aufgrund dieser Langzeituntersuchungen konnte nachgewiesen werden, daß Reflux auch bei Gesunden vorkommt. Vor allem postprandial, bei aufrechter Körperhaltung sowie bei Provokationsmanövern, wie Husten, Bücken oder Pressen, können Refluxperioden beim Gesunden beobachtet werden (39). Reflux von Magensekret ist also als physiologischer Vorgang anzusehen.

Erst die Häufigkeit und die Länge der Refluxepisoden unterscheidet den Refluxkranken vom Gesunden (39,43,61). Als Ursache dieses pathologischen (primären) gastroösophagealen Refluxes werden verschiedene Faktoren diskutiert. Wahrscheinlich bestimmt das Zusammentreffen mehrerer einzelner Faktoren Auftreten und Grad der Ausprägung der Refluxkrankheit (40,42,97, 100,132).

Die zur Zeit diskutierten pathogenetischen Prinzipien sind in Abbildung 1 zusammengefaßt.

Lange Zeit galt das Vorhandensein einer axialen Hiatushernie als Voraussetzung für die Entstehung einer Refluxkrankheit (106). Neuere Untersuchungen ergaben, daß die Mehrzahl der Patienten mit Hiatushernie symptomlos ist und keine Hinweise für eine gastroösophageale Verschlußinsuffizienz zeigt

(18,30,78,81,95). Demgegenüber wird die Refluxkrankheit praktisch immer von einer axialen Hernie begleitet (136). Der Grund für dieses Zusammentreffen ist bisher nicht eindeutig geklärt.

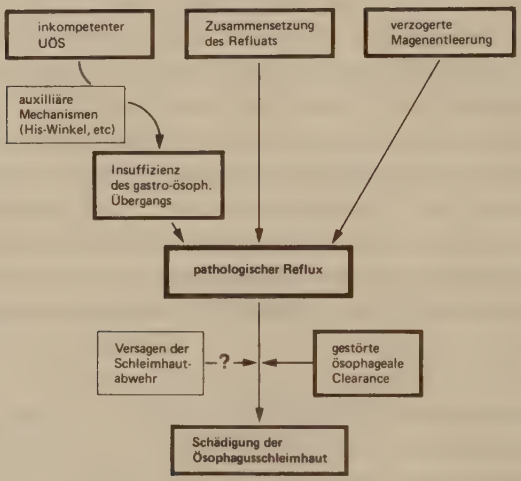

Abb. 1: Pathogenese der Refluxkrankheit (Erklärung s. Text)
nach: J. Hellemanns, Pathogenese der Ösophagitis und Refluxkrankheit

Abb. 1: Pathogenese der Refluxkrankheit (Erklärung siehe Text)
nach: J. Hellemanns, Pathogenese der Ösophagitis und Refluxkrankheit (61)

Wurden früher verschiedene, dem Ösophagus anliegende Strukturen (His-Winkel, Zwerchfellzwinge, phrenikoösophageale Membran u.a.) für die Verschlußinsuffizienz des gastroösophagealen Übergangs verantwortlich gemacht (46,88,121, 135), tritt heute - nach funktioneller Identifikation - der **untere Ösophagussphinkter** (UÖS) **als Antirefluxbarriere** in den Vordergrund (1,22,29,31,39,40, 42,43,47,52,130). Den früher beschriebenen pathogenetischen Modellen wird dabei eine sekundäre Bedeutung als auxiliäre Antirefluxmechanismen eingeräumt (13,40).

Die Frage nach der physiologischen Regulation des UÖS-Ruhe-Tonus ist noch nicht geklärt (78). Eine neurale oder hormonelle Fehlregulation als Ursache des Versagens der Antirefluxbarriere scheint neben den mechanischen Faktoren eine Rolle zu spielen (110). Für Progesteron und Östrogen ist ein Einfluß auf den basalen Sphinkterdruck und die Motilität der Speiseröhre nachgewiesen worden. Das Sodbrennen in der Schwangerschaft, das von 30 - 50 % der Frauen angegeben wird, ist wahrscheinlich auf diese Einflüsse zurückzuführen. Gleiches gilt auch für Frauen, die orale Kontrazeptiva, vor allem Kombinationspräparate, regelmäßig einnehmen (41,91,126,127).

Manometrische Untersuchungen bei Refluxkranken haben eine Erniedrigung des basalen Sphinktertonus (30) und eine verminderte Stimulierbarkeit des Sphinktertonus nach Proteinmahlzeiten, nach pharmakologischen Dosen von Cholinergika und Pentagastrin gezeigt (68).

Außerdem können bestimmte Nahrungsmittel, wie Fett und Kohlenhydrate, und Genußmittel, wie Alkohol und Nikotin, zu einer Senkung des Sphinktertonus führen (38,65,76,92,118).

Andererseits scheint gastroösophagealer Reflux auch bei normalem Sphinktertonus möglich. Für diese Refluxperioden sind anscheinend spontane Relaxationen des UÖS, sogenannte "inappropiate relaxations", verantwortlich, die ohne Begleitung einer den Ösophagus schützenden Peristaltik ablaufen (39).

Es ist noch nicht bekannt, ob die Ösophagitis ihrerseits die vorgeschädigte Refluxbarriere zusätzlich schwächt und dadurch einen Circulus vitiosus einleitet. Im Tiermodell bewirkt eine experimentell ausgelöste Ösophagitis einen Abfall des Sphinkterdrucks (47).

Die Expositionsdauer des Refluats im Ösophagus wird von der Effektivität der **ösophagealen Reinigungsfunktion** (Clearance) bestimmt (70,117). Dabei ist die Ösophagusclearance von der Ösophagusperistaltik, der Schwerkraft und dem Speichelfluß abhängig (61).

Untersuchungen an gesunden Probanden haben gezeigt, daß die motorische Aktivität des Ösophagus nach Instillation eines Säurebolus in den Ösophagus zu 67 % aus primärer, durch Schluckakte induzierter Peristaltik und zu 15 % aus sekundärer, durch intraluminale Distension ausgelöster Peristaltik besteht. Die übrigen Kontraktionen sind nicht peristaltisch und inkomplett (tertiäre Kontraktionen). Bei einem weiteren pH-Abfall nimmt der Anteil der sekundären Peristaltik zu (39). Der Speichelfluß induziert durch Schluckakte die primäre Peristaltik. Er hat dabei selbst eine Neutralisationskraft, die den pH in der Speiseröhre um 7 hält (63).

Bei Refluxkranken ist die Säureclearance verzögert (24). So benötigen Refluxkranke nach Instillation eines Säurebolus doppelt so viele Schluckakte bis zum Wiederanstieg des intraösophagealen pH auf Werte über 5 wie gesunde Kontrollpersonen (117). Der Grund für die Verzögerung der Säureclearance ist im einzelnen nicht geklärt. Refluxkranke reagieren bei experimenteller Ansäuerung der Speiseröhre (108) und bei pathologischem Reflux (6) gehäuft mit tertiären Kontraktionen.

Ein weiterer Faktor in der Entstehung der Refluxkrankheit ist die **Menge, Zusammensetzung** und **Aggressivität** des Refluats.

Eine Zunahme der Refluatmenge kann durch funktionelle (85) und organische Magenentleerungsstörungen bedingt sein.

Der schädigende Einfluß von Magensalzsäure und Pepsin auf die Ösophagusmukosa ist gut untersucht und bekannt (18,55,61,100,102). Tierexperimentell konnte gezeigt werden, daß die Salzsäure allein jedoch nur geringe Schädigungen an der Mukosa hervorruft, in Verbindung mit kleinsten Mengen Pepsin aber starke Läsionen auslösen kann (102).

In den letzten 20 Jahren wurde dem "alkalischen" Reflux in der Pathogenese der Refluxkrankheit mehr Bedeutung beigemessen. PALMER veröffentlichte erste Beschreibungen über das Vorkommen von Refluxösophagitiden bei Patienten nach Gastrektomie oder mit Achlorhydrie. Seitdem sind in vielen Studien Ursache und Folgen des Refluxes von Duodenalinhalt untersucht worden (50). Dabei wurden vor allem die Gallensalze und das Lysolecithin für die auftretenden Schäden an der Ösophagusmukosa verantwortlich gemacht (4,71,96). Tierexperimentell konnte gezeigt werden, daß die Kombination von Galle und Pankreassekret eine starke schleimhautschädigende Wirkung hatte, während Galle allein nur mäßige und Pankreassekret allein nur geringe Schleimhautveränderungen hervorrief (32,53,89,99). In Gegenwart von Salzsäure führten vor allem die konjugierten Gallensalze zu schweren Schädigungen der Mukosa, in HCl-freiem Medium waren die nichtkonjugierten Gallensalze und Trypsin besonders aggressiv (75).

Die **protektiven Mechanismen** der **Ösophagusschleimhaut** sind bisher wenig untersucht worden. Klinische Hinweise sprechen jedoch dafür, daß solche Faktoren bei der Entstehung der Refluxösophagitis eine Rolle spielen. So kann eine Ösophagitis durch Medikamente, z.B. Carbenoxolon-Natrium, zur Abheilung gebracht werden, ohne daß einer der aggressiven Faktoren dadurch beeinträchtigt wird (68).

Während bei der primären Refluxkrankheit die alleinige Ursache der funktionellen Störung nicht bekannt ist, liegt dem sekundären Reflux eine organische Störung zugrunde. Beispiele dafür sind die Zerstörung des UÖS durch Kardiomyotomie bei Achalasie und Stenosen des Magenausgangs bzw. Duodenums mit Retention von Mageninhalt (49).

Zu den zum sekundären Reflux führenden Erkrankungen zählen auch Polyneuropathien bei Diabetes mellitus und chronischem Alkoholabusus und Kollagenosen, wie z.B. die Sklerodermie (60,72,74,79,120,129).

1.1.4 Symptomatik

Die ausführliche Anamnese bei Verdacht auf das Vorliegen einer Refluxkrankkeit ist besonders wichtig (21). Die typischen Symptome sind Regurgitation, Sodbrennen, Dysphagie, eventuell verbunden mit Odynophagie und epigastrische Schmerzen. Charakteristisch für die Refluxkrankheit ist die Verstärkung der Beschwerden nach dem Essen, im Liegen und nachts, sowie ein gutes Ansprechen auf Antazida (109). Beim "Tagrülpsersyndrom" tritt der Reflux vorwiegend postprandial zusammen mit starker Aerophagie auf, während es beim "Nachtbrennersyndrom" besonders nachts im Liegen zum Reflux kommt. Eine Kombination von beidem ist anscheinend häufig (54 %; 35).

Sodbrennen wird von den Patienten besonders häufig angegeben. Unter Sodbrennen wird ein vom Epigastrium retrosternal oder in den Rachen aufsteigendes Gefühl von Brennen oder Hitze verstanden (21).
Ein Säure-Pepsin-Gemisch ist ebenso in der Lage, Sodbrennen auszulösen, wie der alkalische Mageninhalt bei Refluxkranken mit perniziöser Anämie (93) oder nach Magenresektionen (4). Sodbrennen kann ferner durch den direkten Kontakt der Ösophagusschleimhaut mit bestimmten Getränken - vor allem Säften von Zitrusfrüchten und Tomaten - ausgelöst werden. Interessant ist die Beobachtung, daß diese Flüssigkeiten auch in gepufferter Form Sodbrennen verursachen können (98). Neben der Zusammensetzung scheint auch die Osmolalität der Nahrung bedeutsam zu sein (83).

Regurgitation ist das Zurückfließen von geschluckter Flüssigkeit in den Mund ohne gleichzeitigen Brech- oder Würgeakt. Bei Refluxkranken kommt es dabei zum Auftreten von heller, saurer Flüssigkeit im Mund in Verbindung mit Sodbrennen. Als Folge der Regurgitation können gelegentlich Nausea und

Erbrechen auftreten. Die Regurgitation ist ein besonders charakteristisches Refluxsymptom, findet sich aber nicht so häufig wie Sodbrennen (21,109).

Odynophagie ist der durch Schlucken ausgelöste Schmerz. Der Übergang zum Sodbrennen ist fließend. Die Kombination vo. Odynophagie und **Dysphagie** (Schluckstörung) ist bei Refluxkranken oft Ausdruck einer Stenose, die als Folge des chronischen Refluxes auftreten kann (21).

Der **epigastrische Schmerz** ist ein häufiges Symptom des Refluxkranken (64,109). Da er auch bei vielen anderen Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts auftritt, ist er nicht sehr spezifisch und nur in Kombination mit anderen Symptomen verwertbar (21).

Eine Übersicht über die prozentuale Häufigkeit der einzelnen Refluxsymptome bei 48 untersuchten Patienten gibt Abbildung 2 (109).

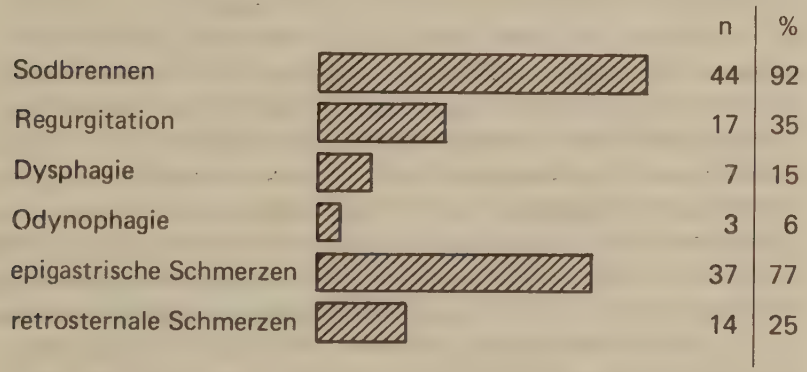

Abb. 2: Häufigkeitsverteilung von Refluxsymptomen bei 48 untersuchten Patienten (in Prozent)
nach: SIEGRIST et al. (109)

Eine Ausstrahlung des Schmerzes über den epigastrischen und sternalen Bereich hinaus ist bei der Refluxkrankheit ungewöhnlich und spricht eher für eine andere Schmerzursache, z.B. Angina pectoris (Schmerzausstrahlung in den linken Arm), Gallensteinleiden (Schmerzausstrahlung in die rechte Schulter; 21). HENDERSEN fand dagegen bei 200 von ihm untersuchten Refluxkranken in 51 % der Fälle eine Ausstrahlung der Schmerzen in den Rücken und bei 21,5 % der Patienten in den linken Arm. Von 13,5 % Patienten wurde eine Ausstrahlung der Schmerzen in die Ohren angegeben (64).

Chronische Bronchitiden können als Folge einer Aspiration des Refluats auftreten; das nächtliche Aufwachen mit Husten und Dyspnoe und die morgendliche Heiserkeit sind dabei charakteristisch (34).

1.1.5 Komplikationen

Als Folge einer chronischen Refluxkrankheit kann sich ein sogenannter Endobrachyösophagus entwickeln (25), worunter LORTAT-JACOB eine scheinbare Verkürzung der Ösophagusschleimhaut bei anatomisch normal langem Ösophagus versteht (84,122). Typisch dafür ist die Auskleidung des distalen Anteils des unteren Ösophagus in seiner ganzen Circumferenz mit Zylinderepithel im Sinne einer spontanen "Narbenbildung" (Zylinderzellersatz) bei einer Refluxösophagitis (87). Diese Schleimhautmetaplasie gilt als Präkanzerose (111). In Verbindung mit einer Stenosierung des Ösophaguslumens und einem Ulkus im Bereich des Zylinderepithels, dem Barett-Ulkus, spricht man von einem Barett-Syndrom. Das Barett-Ulkus neigt zur Penetration und Blutung (9). Eine weitere Komplikation der Refluxkrankheit stellt das sogenannte Übergangsulkus dar, das sich an der Übergangszone zwischen Zylinderepithel und normalem Plattenepithel des Ösophagus entwickeln kann. Eine nachfolgende Stenosierung des Ösophaguslumens ist möglich. Blutungen aus diesem Ulkus sind jedoch selten (112).

1.1.6 Diagnostische Verfahren - Übersicht

In der Diagnostik der Refluxkrankheit sind verschiedene Untersuchungsverfahren entwickelt worden, die entweder den pathologischen gastroösophagealen Reflux oder die zum Reflux führenden Funktionsstörungen der Speiseröhre bzw. des UÖS nachweisen (16,29). Weitere Verfahren sind zum Nachweis der Folgen der Refluxkrankheit geeignet (Refluxösophagitis, Ulcus ösophagei, Stenosen, Endobrachyösophagus; 29).

In der Regel wird aber eine klärende Diagnostik nur durch eine Kombination verschiedener Untersuchungen möglich sein, die auf den Patienten abgestimmt werden.

Eine Auswahl der möglichen Untersuchungsverfahren ist in Tabelle 1 zusammengestellt.

1.1.7 Säureperfusionstest (Bernsteintest)

Historische Entwicklung

Der Säureperfusionstest wurde 1958 von BERNSTEIN und BAKER in die klinische Diagnostik der Refluxösophagitis eingeführt. Der Test wurde entwickelt, weil bis zu diesem Zeitpunkt keine zuverlässige Methode existierte, die einerseits objektiv die angegebenen Schmerzen im Ösophagus reproduzieren konnte und andererseits dadurch die Differenzierung zu Angina-pectoris-Beschwerden und anderen atypischen Brustschmerzen ermöglichte. BERNSTEIN und BAKER gingen von der Vorstellung aus, daß der Kontakt der durch Reflux geschädigten Mukosa mit exogen zugeführter Salzsäure die gleichen Beschwerden beim Patienten auslöst wie der Reflux von saurem Mageninhalt (17).

Am sitzenden Patienten wird über eine Sonde physiologische Kochsalzlösung in den tubulären Ösophagus instilliert. Anschließend wird ohne Wissen des Patienten die physiologische Kochsalzlösung durch Salzsäure-Lösung ersetzt. Der

Tab. 1: Diagnostische Verfahren bei der Refluxkrankheit

1	Refluxnachweis	
1.1	pH-Metrie	Messung des intraösophagealen pH-Abfalls mit der pH-Elektrode
	- Refluxprovokationstest	Nach Provokationsmanövern, wie z.B. Husten, Bücken, Valsalva-Preßversuch (15,19,26)
	- Säurerefluxtest	Nach Instillation von 300 ml 0.1 N HCl in den Magen (123)
	- Langzeit-pH-Metrie	Erfassung des spontanen Refluxes über 24 Stunden; Bestimmung der Refluxepisoden (69)
1.2	Szintigraphie	Messung der Radioaktivität über dem Ösophagus nach Instillation einer radioaktiven Substanz vor und nach Kompression des Abdomens (51)
1.3	Radiologie	Reflux von Kontrastmittel
2	Nachweis von Funktionsstörungen	
2.1	Ösophageale Clearance (indirekte Motilitätsmessung)	
	- Säureclearance-Test	Nach Instillation eines Säurebolus werden manometrisch die Schluckakte bis zum Wiedererreichen eines intraluminalen pH 6 gezählt (24,117)
	- Langzeit-pH-Metrie	s.o.
2.2	Funktion und Lokalisation des UÖS (direkte Motilitätsmessung)	
	- Ösophagomanometrie	Registrierung der Druckschwankungen über bestimmte Sonden im Magen, im Bereich des UÖS sowie 5 bzw. 10 cm proximal des UÖS (5)
3	Provokationsteste	
3.1	Säureperfusionstest	s. Abschnitt 1.1.7
3.2	Saurer Ösophagusbreischluck	Provokation von Refluxsymptomen beim Reflux angesäuerten Bariumbreis in den Ösophagus (45)
3.3	Standard acid reflux test (SART)	s. pH-Metrie
4	Nachweis der Ösophagusschädigung bei Reflux	
4.1	Ösophagoskopie	
4.2	Biopsie und Histologie	
4.3	Radiologie	
4.4	Transmurale Potentialmessung	Messung des Potentials an der Ösophagusschleimhaut über eine intraluminale Elektrode (48,62)
5	Zusammensetzung des Refluats	
5.1	Säuresekretionstest	Bestimmung des gastralen Säuresekretionsvermögens sowohl nüchtern als auch nach Stimulation durch Pentagastrin (s. Abschnitt 2)
5.2	Bestimmung der Konzentration von:	
	- Gallensäuren	RIA
	- Lysolecithin	
	- Pepsin	Photometrisch

Test gilt als positiv, wenn hierauf die vom Patienten auch spontan erlebten Beschwerden auftreten.

Bei ersten Untersuchungen hatten 19 von 22 Patienten mit endoskopisch nachgewiesener Refluxösophagitis einen positiven Test, während 20 von 21 Kontrollpersonen negativ reagierten. Die Ergebnisse entsprechen einer Sensitivität von 86 % und einer Spezifität von 95 % (17). Aufgrund der guten Korrelation zwischen positivem Testergebnis und endoskopischem Befund galt der Säureperfusionstest zunächst als gutes Diagnostikum für eine Refluxösophagitis (100).

Das Konzept, daß Schmerzen durch die Entzündung der Ösophagusmukosa ausgelöst würden und somit die Reproduzierbarkeit dieser Beschwerden durch exogen zugeführte Säure eine Refluxösophagitis nachweisen könnte, wurde 1963 durch SIEGEL und HENDRIX in Frage gestellt. Sie konnten nachweisen, daß die durch Säureinstillation ausgelösten Schmerzen eher die Folge eines besonders säureempfindlichen Ösophagus waren und nicht die Folge einer Entzündung der Ösophagusmukosa (108). Andere Untersucher konnten diese Ergebnisse bestätigen (15), so daß zur Zeit ein positiver Bernsteintest eher als Ausdruck einer besonderen Empfindlichkeit der Speiseröhre auf Säure angesehen werden sollte, nicht jedoch einer Refluxkrankheit oder einer Refluxösophagitis (36,100,114). Diese Art der Interpretation des Bernsteintests könnte auch die positiven Ergebnisse des Tests bei 10 - 15 % der gesunden Kontrollpersonen erklären (15).

Eine weitere Einschränkung der Spezifität des Säureperfusionstests trat außerdem dadurch auf, daß er positive Ergebnisse auch bei Patienten mit Gastritis und Duodenalulkus zeigte (90).

Eine Verbesserung der Spezifität des Bernsteintests scheinen die Beobachtungen von BEHAR (1976) und BREEN (1978) zu bringen, die zeigen konnten, daß bei Patienten mit Refluxkrankheit die typischen Beschwerden schon in den ersten 7 - 11 Minuten des Tests auftraten, während Patienten mit

Herzschmerzen und anderen Beschwerden oft erst ihre Beschwerden nach dieser Zeit angaben (13,26).

Heutiger Stellenwert des Säureperfusionstests in der Diagnostik der Refluxkrankheit

Trotz aller Einschränkungen wird der Säureperfusionstest auch heute noch - vor allem im amerikanischen Sprachraum - in der Diagnostik der Refluxkrankheit eingesetzt (29,100). Der Grund dafür besteht vor allem in der guten Korrelation zu bestehenden Refluxsymptomen und der Möglichkeit, dadurch Patienten mit anderen retrosternalen Schmerzen abzugrenzen (10,11,14,15,26, 115).

Ein negativer Bernsteintest schließt eine Ösophagitis nicht aus. Umgekehrt kann ein positiver Säureperfusionstest bei Patienten mit Refluxsymptomen ohne Ösophagitis auf die zugrundeliegende Refluxkrankheit hinweisen (36).

Zum sicheren Nachweis einer Refluxkrankheit wurden von verschiedenen Untersuchern die Kombination des Säureperfusionstests (SPT) mit anderen Verfahren empfohlen: SPT und Säurerefluxtest (15,114,124), SPT zusammen mit Säurerefluxtest und Manometrie (29) oder SPT alleine mit Manometrie (13).

Für die Anwendung eines Säureperfusionstests spricht, daß er den Patienten wenig belastet und - nach der Literaturübersicht - von keinen wesentlichen Komplikationen begleitet wird. Außerdem ist dieser Test einfach und ohne Aufwand durchzuführen (100,104).

Abbildung 3 zeigt ein Schema zur Diagnostik des gastroösophagealen Refluxes aus der amerikanischen Literatur nach RICHTER und CASTELL (100). Dabei wurden neben dendem Spezialisten vorbehaltenen Untersuchungsverfahren auch die diagnostischen Möglichkeiten des Allgemeinarztes berücksichtigt.

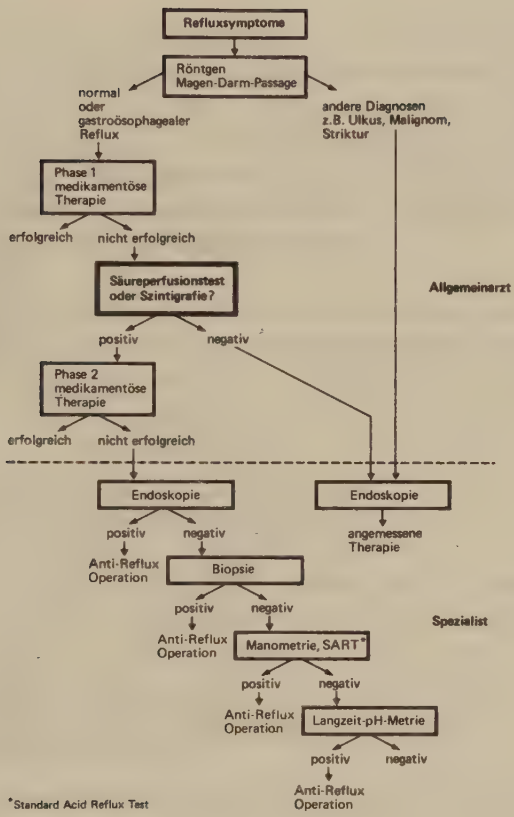

Abb. 3: Empfehlung für das Vorgehen bei Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit nach RICHTER und CASTELL (100)

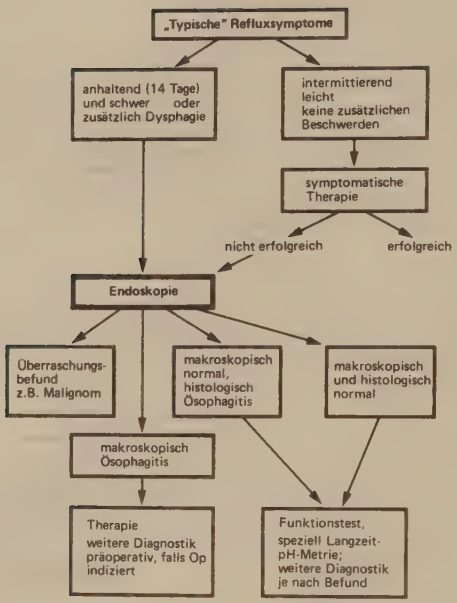

Abb. 4: Flußdiagramm zum praktischen Vorgehen bei der Diagnostik der Refluxkrankheit nach BLUM et al. (20)

Im deutschen Sprachraum hat der Säureperfusionstest eine eher untergeordnete Bedeutung (16,18,134). Als gelegentliche differentialdiagnostische Hilfe wird er auch hier bei Patienten eingesetzt, die keine morphologischen Ösophagusveränderungen aufweisen, bei denen ein positiver Test aber einen entscheidenden Hinweis auf die Genese der Beschwerden geben kann (80). Abbildung 4 zeigt ein Flußdiagramm zum praktischen Vorgehen bei der Diagnostik der Refluxkrankheit aus dem deutschen Sprachraum (20).

Beim Vergleich der beiden Schemata wird die unterschiedliche Bewertung des SPT besonders deutlich. Während in der amerikanischen Literatur der SPT sehr früh für die Diagnostik empfohlen wird, ist er im deutschen Diagnostikschema gar nicht aufgeführt.

1.1.8 Ösophagoskopie, Biopsie und Histologie

Zu den wichtigsten diagnostischen Verfahren bei Verdacht auf das Vorliegen einer Refluxösophagitis gehören die endoskopische und histologische Untersuchung (16,114).

Nach SAVARY und MILLER werden endoskopisch vier Schweregrade der Refluxösophagitis unterschieden (105):

Stadium I	Erosive oberflächliche, auch sehr kleine, nicht konfluierende Schleimhautveränderungen im distalen Ösophagus
Stadium II	Konfluierende, erosive oberflächliche Schleimhautveränderungen
Stadium III	Exsudative Läsionen, die die **gesamte** (!) Circumferenz des Ösophagus umfassen
Stadium IV	Komplikationen der Refluxkrankheit mit Ulkus (Übergangsulkus oder Barrett-Ulkus), Stenose, Endobrachyösophagus und Zylinderzellersatz (s. Abschnitt 1.1.5)

Bei makroskopisch nachgewiesener Ösophagitis dient die Biopsie zum Ausschluß einer darüber hinausgehenden malignen Veränderung oder einer Infektionserkrankung (z.B. Soormykose).

Die Biopsie kann auch dann Hinweise für das Vorliegen einer Refluxkrankheit liefern, wenn der endoskopische Befund unauffällig ist. Dabei findet man die von ISMAIL-BEIGI 1970 erstmals beschriebenen charakteristischen Epithelveränderungen bei Patienten mit symptomatischem gastroösophagealem Reflux. In Saugbiopsien beobachteten die Autoren eine Verdickung der Basalzellschicht um mehr als 15 % und eine Verlängerung der Stromapapillen um 55 % der Gesamtepitheldicke (66,67). Ähnliche Veränderungen sind auch von anderen Autoren beschrieben worden (12,70,130).

SEEFELD et al. konnten dagegen in einer morphometrischen Studie keine Unterschiede zwischen dem Epithel Refluxkranker und Gesunder feststellen. Fälle mit breiter Basalzellschicht und langen Stromapapillen fanden sich in beiden Gruppen gleich häufig (107). Zudem beobachteten WEINSTEIN et al., daß sich bei Gesunden in direkter Nachbarschaft der Kardia regelmäßig eine Überhöhung der Stromapapillen findet (128).

Histologisch ist die Ösophagitis durch entzündliche Veränderungen in der Lamina propria charakterisiert. Pathologisch ist nach SEEFELD das Auftreten von neutrophilen und/oder eosinophilen Granulozyten in der Lamina propria in über 50 % aller mikroskopischen Gesichtsfelder anzusehen (450fache Vergrößerung; 107).

Erst kürzlich konnte WINTER bei Kindern und Jugendlichen mit chronischem saurem Reflux intraepithelial eosinophile Granulozyten nachweisen und beschrieb dieses Vorkommen als diagnostisches Kriterium für sauren Reflux (133). In seiner Untersuchung fand sich bei 12 von 18 Patienten 1 oder weniger Eosinophile pro Gesichtsfeld (Vergrößerung x 400), während sich bei den übrigen 6 Patienten mehr als 1 Eosinophiler pro Gesichtsfeld nachweisen ließ.

1.2 Zielsetzung der Arbeit

Die Validität des Säureperfusionstests wird in der Literatur unterschiedlich beurteilt. Während einige Untersucher eine sehr gute Korrelation zwischen einem positiven Testergebnis und gastroösophagealem Reflux in ihren Studien aufzeigen konnten (10,11,15,26,29,115), sahen andere aufgrund ihrer Ergebnisse nur eine geringe Sensitivität und Spezifität des Bernsteintests (16,80,90).

Bernstein ging bei der Konzeption des Tests von der Schädigung der Ösophagusmukosa durch Reflux von saurem Magensekret aus (17). Erst in der Folgezeit wurden die Erkenntnisse gewonnen, daß nicht allein die Säure, sondern auch andere Inhaltsstoffe des Magensafts, wie Pepsin, Gallensäuren, Lysolecithin und Trypsin Schädigungen der Schleimhaut hervorrufen können (53,55,75, 103). Diese Faktoren werden durch den Säureperfusionstest offenbar nicht berücksichtigt. Es wäre denkbar, daß die geringe Sensitivität des Tests dadurch erklärt werden kann, daß diese Faktoren nicht in das Testkonzept einbezogen worden sind.

Der eigene Magensaft der Patienten stellt das eigentliche schädigende Agens dar. Er enthält im Gegensatz zur instillierten Salzsäure alle wesentlichen Faktoren, die zur Schädigung der Schleimhaut und zur Schmerzauslösung führen. Damit ist er als Modell für "alkalischen" Reflux verwendbar.

Ziel der Arbeit ist es, die Aussagekraft des Säureperfusionstests bei Patienten mit saurem und "alkalischem" Reflux durch die zusätzliche Instillation des patienteneigenen Magensafts im Rahmen eines herkömmlichen Bernsteintests zu überprüfen. Gleichzeitig soll durch einen Vergleich der Testergebnisse beider Patientengruppen versucht werden, Ursachen für die niedrige Sensitivität und Spezifität des Tests aufzuzeigen und gegebenenfalls durch die Einführung unserer Modifikation eine Verbesserung der Sensitivität und Spezifität erreicht werden.

Im einzelnen sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Ist eine Reproduktion der von Patienten spontan angegebenen Schmerzen durch Instillation des patienteneigenen Magensafts im Rahmen eines Perfusionstests möglich?

2. Bestehen Unterschiede in der Reaktion auf Salzsäure und Magensaft zwischen Patienten mit saurem und "alkalischem" Reflux?

3. Ergibt sich eine Verbesserung der Sensitivität und Spezifität durch den so modifizierten Perfusionstest?

4. Welche Unterschiede bestehen hinsichtlich der Konzentration von Gallensäuren, H^+-Ionen und der Osmolalität des Magensafts zwischen Patienten mit den verschiedenen Refluxformen und gesunden Kontrollpersonen?

Das Auftreten intraepithelialer eosinophiler Granulozyten wurde kürzlich als ein gutes diagnostisches Kriterium für chronischen säureinduzierten Reflux bei Kindern und Jugendlichen beschrieben (133).

Die während der Ösophagoskopie der hier untersuchten Patienten gewonnenen Biopsien wurden deshalb nach folgenden Gesichtspunkten geprüft:

1. Sind intraepitheliale Eosinophile auch bei Erwachsenen ein spezifischer Marker für säureinduzierte Refluxösophagitis?

2. Welche histomorphologischen Veränderungen lassen sich bei Patienten mit "alkalischer" Refluxösophagitis nachweisen?

2 METHODE

2.1 Untersuchte Personengruppen

2.1.1 Patientengruppe

Von den ambulanten und stationären Patienten der Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt Gastroenterologie im Universitätsklinikum Charlottenburg wurden 20 Personen (8 Frauen und 12 Männer im Alter von 34 bis 80 Jahren, $\bar{x}$ = 54,4 Jahre) mit typischen Refluxsymptomen und endoskopisch-histologisch gesicherter Refluxösophagitis unselektiert nach Zuweisung in diese Studie aufgenommen. Für die weiterführende Diagnostik lag das Einverständnis aller Patienten nach vorhergehender Aufklärung vor.

2.1.2 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe setzte sich aus 6 Personen zusammen, deren Anamnese keinen Hinweis auf eine Refluxkrankheit oder eine Erkrankung des oberen Gastrointestinaltrakts bot. Alle Kontrollpersonen (3 Frauen und 3 Männer im Alter von 24 bis 34 Jahren, $\bar{x}$ = 28,1 Jahre) unterzogen sich freiwillig und nach vorhergehender Aufklärung einem Säuresekretionstest und dem modifizierten Perfusionstest nach Bernstein. Auf eine Endoskopie und Probeentnahme mußte in dieser Gruppe aus ethischen Gründen verzichtet werden.

2.2 Anamnese

Vor der endoskopischen Untersuchung wurde von jedem Patienten mittels eines standardisierten Fragebogens (Abb. 6) eine krankheitsorientierte Anamnese erhoben. Dabei wurde besonders nach den charakteristischen Refluxsymptomen, wie Sodbrennen, Regurgitation, Dysphagie und epigastrischen Beschwerden, gefragt. Die Dauer der geschilderten Beschwerden wurde ebenso registriert wie deren Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme, der Körperposition und

der Tageszeit. Das mögliche Nachlassen der Beschwerden auf Antazida diente als ein weiterer wichtiger Hinweis. Auch die Lokalisation und Ausstrahlung der Beschwerden wurde dokumentiert.

Durch weitere Fragen wurde versucht, differentialdiagnostische und ätiologische Faktoren der Refluxbeschwerden zu klären.

ANAMNESEBOGEN

Name:
Geb. Datum:
Datum der Untersuchung:

Sodbrennen oder Schmerzen hinter dem Brustbein

Verstärkung der Beschwerden durch
- Alkohol
- Nikotin
- Süßes
- Lagewechsel
- Nachts
- Nahrungsaufnahme
- Gewürze

Saures Aufstoßen

Nachlassen der Beschwerden nach Antazida

Medikamentenanamnese

Dauer der Beschwerden

Vorherige Untersuchungen
- Röntgen
- Endoskopie

Ulkus-Anamnese

Angina pectoris

Diabetes mellitus

Abb. 6: Fragebogen zur Anamnese

2.3 Endoskopie und Histologie

Die Ösophagogastroduodenoskopien wurden bei allen Patienten mit einem flexiblen Endoskop (ACMI, OLYMPUS) durchgeführt. Die Ausdehnung der endoskopischen Untersuchung auf Duodenum und Magen erfolgte, um andere Ursachen für die Beschwerden und/oder eine organische Ursache für den Reflux (sekundärer Reflux) auszuschließen. Auf das Vorliegen einer Hiatushernie wurde geachtet. Bei makroskopischem Nachweis einer Ösophagitis wurde ein zweiter Untersucher zur Beurteilung der Stadien hinzugezogen. Die Stadieneinteilung der Ösophagitis wurde nach den Kriterien von SAVARY und MILLER vorgenommen (105).

Zur histologischen Sicherung der Diagnose wurden während der Endoskopie aus den makroskopisch veränderten Bezirken des Ösophagus zwei Zangenbiopsien entnommen.

Auch aus Magenantrum, -korpus und -fundus wurden jeweils zwei Zangenbiopsien genommen, um mikroskopisch entzündliche oder atrophische Schleimhautveränderungen nachzuweisen.

Alle Biopsate wurden im Pathologischen Institut des Universitätsklinikums Charlottenburg (Leiter: Prof. Dr. S. Blümcke) aufgearbeitet und mit Hämatoxylin-Eosin, die Ösophaguspräparate zusätzlich nach Giemsa gefärbt.

Die Bewertung erfolgte nach den von ISMAIL-BEIGI (66,67) und SEEFELD (107) angegebenen Kriterien (s. Abschnitt 1.1.8). Den Untersuchern war das Ergebnis der Säuresekretion der einzelnen Präparate nicht bekannt. Besonders wurde auf das Vorkommen intraepithelialer eosinophiler Granulozyten in den Ösophagusbiopsien bei der systematischen Durchmusterung der Präparate geachtet (133).

Als Kontrollgruppe für die Histologie wurden Zangenbiopsien der Speiseröhre von 6 symptomfreien Patienten mit makroskopisch intakter Schleimhautoberfläche verwendet, die im Rahmen der Routinediagnostik als stufenweise Biopsien entnommen wurden.

2.4 Säuresekretionstest

2.4.1 Vorbereitung der Patienten

Zur Gewinnung des später für den modifizierten Säureperfusionstest benötigten Magensafts und zur Unterscheidung zwischen Patienten mit eher saurem bzw. eher "alkalischem" Reflux (Definition s. Abschnitt 2.6) wurde bei allen Patienten und Probanden der Kontrollgruppe eine Säuresekretionsanalyse durchgeführt (nach DOMSCHKE; 44).

Vor der Untersuchung mußten Patienten und Probanden eine mindestens 12stündige Nahrungskarenz mit Nikotin- und Alkoholabstinenz eingehalten haben. Medikamente, die die Magensaftsekretion beeinflussen (z.B. H_2-Rezeptoren-Blocker, Anticholinergika, Sedativa, Antazida) wurden 24 Stunden vor dem Untersuchungstag abgesetzt.

2.4.2 Untersuchungsgang

Die Magensonde (nach LEVIN ca. 100 cm lang, Durchmesser 6 mm) wurde unter röntgenologischer Kontrolle in den Magen eingebracht.

Nach Verwerfen des Nüchternsekrets wurde der Magensaft mit einer 50-ml-Spritze kontinuierlich abgesaugt und in 15-Minuten-Portionen gesammelt. Nach 4 Portionen unter Basalbedingungen erhielt jeder Proband Pentagastrin zur Säurestimulation (6 µg/kg Körpergewicht subkutan). Danach wurde das Magensekret wieder in 15minütigen Portionen über 1 Stunde gesammelt.

In jeder Portion wurde die Salzsäurekonzentration bestimmt und daraus der basale Säureausstoß ≙ "basal acid output" ≙ BAO (mmol/h) und die Gipfelsekretion ≙ "peak acid output" ≙ PAO (mmol/h) berechnet. Der restliche Magensaft wurde getrennt nach Basalsekret und stimuliertem Sekret für den modifizierten Perfusionstest und weitere Analysen (s. 2.4.4) aufgehoben.

Nach den Untersuchungen von BARON repräsentiert der PAO-Wert am besten die maximale gastrale H^+-Ionensekretion (8).

2.4.3 Bewertung

(nach DOMSCHKE 1979 (44) und CUMMINS 1967 (33))

Normochlorhydrie

BAO < 5 mmol/h
PAO 10-30 mmol/h

Hyperchlorhydrie

a) bei intaktem Magen
BAO > 15 mmol/h
PAO > 60 mmol/h

b) nach Magenresektion
PAO > 5 mmol/h

Hypochlorhydrie

PAO < 10 mmol/h

Achlorhydrie

PAO < 0,25 mmol/h

2.4.4 Magensaftanalyse

Von dem unter basalen und stimulierten Bedingungen gesammelten Magensekret wurde bei allen untersuchten Personen jeweils eine Probe für die folgenden Analysen entnommen:

a) Bestimmung der H^+-Ionenkonzentration über den Verbrauch an 0.1 N NaOH-Lösung bei Titration gegen pH 7

b) Bestimmung der Gallensäurekonzentration in beiden Magensaftfraktionen mit dem Radioimmunoassay (ABBOTT, Cholylglycin RIA)

c) Bestimmung der Osmolalität im Osmometer über die Messung der Gefrierpunktserniedrigung (58)

2.5 Modifizierter Perfusionstest

In einem zweiten Untersuchungsgang wurde dann der von uns modifizierte Perfusionstest durchgeführt.

2.5.1 Vorbereitung der Patienten

Alle Patienten hatten eine 12stündige Nahrungskarenz mit Rauchverbot einzuhalten. Bei der Patientengruppe wurden alle Medikamente, die nicht zwingend erforderlich waren, 24 Stunden vorher abgesetzt, um eine mögliche Interaktion mit dem Test zu vermeiden.

2.5.2 Untersuchungsgang

Beim sitzenden Probanden wurde eine Sonde (nach LEVIN, Länge 100 cm und Durchmesser 5 1/3 mm) über den Mund in den Magen eingeführt. Nach Aspiration von Mageninhalt wurde die Sonde so weit zurückgezogen, daß die Schlauchspitze ca. 30 cm distal der Zahnreihe lag. Das entspricht einer Position der Sondenspitze im mittleren Ösophagusbereich. Der proximale Sondenteil wurde dann über die Schulter des Probanden nach hinten geführt, so daß Veränderungen am Schlauchsystem für den Probanden nicht sichtbar erfolgen konnten.

Die Testflüssigkeiten bestanden aus:

1. 0.9 % NaCl-Lösung
2. 0.1 N HCl-Lösung
3. basalem Magensekret
4. stimuliertem Magensekret

Nach Verbindung von Spritze und Schlauchsystem wurden - jeweils unsichtbar für den Probanden - die Testflüssigkeiten in der Reihenfolge NaCl 0.9 %, HCl 0.1 N, NaCl 0.9 %, basales Magensekret und zuletzt stimuliertes Magensekret mit einer kontinuierlichen Flußgeschwindigkeit von 3 ml/min über 15 Minuten in den Ösophagus infundiert. Der Wechsel der Spritzen mit dem unterschiedlichen Sekret erfolgte für den Probanden unbemerkt. Während der Perfusion wurde in 5minütigen Abständen nach Beschwerden gefragt. Auch von den anamnestischen Angaben abweichende Schmerzen wurden auf dem Untersuchungsbogen vermerkt (Abb. 7). Wenn bei der Perfusion mit einer der obengenannten Flüssigkeiten Beschwerden auftraten, wurde der Testablauf kurz unterbrochen und nach Besserung der Symptomatik mit der gleichen Lösung fortgefahren. Traten die gleichen Symptome wieder auf, wurde mit der Infusion der nächsten Testflüssigkeit begonnen.

2.5.3 Bewertung

Die Bewertung des modifizierten Perfusionstests richtete sich nach den von Bernstein für den einfachen Säureperfusionstest angegebenen Kriterien.

Danach gilt der Test als positiv, wenn die Perfusion mit 0.1 N HCl-Lösung retrosternale Schmerzen, Sodbrennen und/oder dem früheren Beschwerdebild entsprechende Symptome hervorruft, die so lange bestehen bleiben und eventuell noch verstärkt werden, wie die Perfusion mit 0.1 N HCl-Lösung anhält. Vorübergehende momentane Beschwerden, die nicht reproduzierbar sind, werden als negatives Testergebnis gewertet.

PROTOKOLL ZUM MODIFIZIERTEN PERFUSIONSTEST

Name:
Geb. Datum:
Datum der Untersuchung:

Beschwerdebild des Patienten:

Testflüssigkeit	Perfusions-geschwindigkeit	Zeit (min)	angegebene Beschwerden
NaCl 0,9 %	3 ml/min	5	
		10	
		15	
HCl 0.1 N	3 ml/min	5	
		10	
		15	
NaCl 0,9 %	3 ml/min	5	
		10	
		15	
Magensaft	3 ml/min	5	
- basal		10	
		15	
Magensaft	3 ml/min	5	
- stimuliert		10	
		15	

BEWERTUNG: positiver Test
negativer Test
fraglich positiver Test

Abb. 7: Untersuchungsprotokoll des modifizierten Perfusionstests

Von der Kontrollösung (NaCl 0.9 %) wird erwartet, daß sie keine Schmerzen oder andere refluxspezifische Symptome auslöst.

Für den Ösophagus als Ursprung der Symptome spricht nach Bernstein

1. die Lokalisation der Schmerzen oder des Sodbrennens im Sternalbereich,
2. das Verschwinden des Beschwerden 1 - 2 Minuten nach Beendigung der Säureperfusion und
3. die Reproduzierbarkeit der Schmerzen durch wiederholtes An- und Abstellen der Perfusion.

Treten keine Beschwerden auf, wird der Test als negativ bewertet. Berichten die Patienten sowohl bei HCl- als auch bei NaCl-Perfusion über Schmerzen, wird der Test als fraglich positiv eingestuft (17).

Nach denselben Kriterien erfolgte auch die Auswertung der Perfusion mit basalem und stimuliertem Magensaft.

Die Sensitivität des modifizierten Perfusionstests und des herkömmlichen Bernsteintests wurde nach folgender Formel bestimmt (100):

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{erkrankte Patienten mit positivem Test}}{\text{Gesamtzahl der erkrankten Patienten}} \times 100\ \%$$

Für die Spezifität erfolgte die Berechnung nach der Formel (100):

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{gesunde Personen mit negativem Test}}{\text{Gesamtzahl der gesunden untersuchten Personen}} \times 100\ \%$$

2.6 Zur Differenzierung zwischen saurem und alkalischem Reflux

Die untersuchten Personen wurden in drei Gruppen eingeteilt:

I - saurer Reflux
II - "alkalischer" Reflux
III - gesunde Kontrollen

Der Terminus "alkalischer" Reflux wird in der Literatur (und auch in dieser Arbeit) angewandt, um eine **nicht durch Säure** induzierte Form der Refluxkrankheit zu kennzeichnen, wie sie z.B. nach Magenresektionen oder bei Achlor- bzw. Hypochlorhydrie vorkommt (4,71,93,94,96,125). Der pH-Wert des Refluats erreicht dabei aber selten den alkalischen Bereich, so daß die pH-Werte im basalen Magensekret > 4 und im stimulierten Sekret > 3 in Zusammenhang mit Magenoperationen und/oder einem niedrigen PAO-Wert (< 10 mmol/h) als "eher alkalischer" Reflux eingestuft werden.

Die Kriterien, die zur Einteilung zwischen Patienten mit saurem und "alkalischem" Reflux führen, sind in Tabelle 2 zusammengestellt worden.

Tab. 2: Kriterien zur Differenzierung zwischen saurem und "alkalischem" Reflux

	Kriterien	saurer Reflux	"alkalischer" Reflux
1	Anamnese		
1.1	Symptomatik	saures Aufstoßen	gelbes Regurgitat (nüchtern!)
1.2	Vorerkrankungen	Ulcus duodeni	Zustand nach Magenoperation, z.B. Gastrektomie, Vagotomie, Billroth I und II
2	Säuresekretionsanalyse	PAO > 10 mmol/h	PAO < 10 mmol/h
3	pH-Wert des		
3.1	basalen Magensekrets	pH $\leq$ 3	pH $\geq$ 4
3.2	stimulierten Magensekrets	pH $\leq$ 2	pH $\geq$ 3

3 ERGEBNISSE

3.1 Gruppenzuordnung

Von den 20 untersuchten Patienten konnten aufgrund der oben beschriebenen Kriterien (s. Abschnitt 2.6) 9 der Gruppe I (saurer Reflux) und 11 der Gruppe II ("alkalischer" Reflux) zugeordnet werden.

In Tabelle 3 sind die zu dieser Einteilung führenden Ergebnisse der Anamnese, der Säuresekretionsanalyse und der pH-Werte des basalen und stimulierten Magensekrets für beide Gruppen aufgeführt.

GRUPPE I (Patienten mit saurem Reflux)

Patienten-daten	anamnestische Angaben	Säuresekretions-analyse		pH-Wert des Magensafts	
		BAO (mmol/h)	PAO (mmol/h)	basal	nach Stimulation
1. ♂ 71 J.	saures Aufstoßen	1,84	18,18	3	0,5
2. ♂ 36 J.	Gastritis 1979	1,9	23,52	2	0,5
3. ♂ 63 J.	saures Aufstoßen	25,3	28,7	5	1
4. ♂ 67 J.	rezid. Duodenal-ulzera, saures Aufstoßen	3,24	12,98	1	1
5. ♂ 66 J.	---	3,1	24,0	1	1
6. ♂ 34 J.	rezid. Duodenal-ulzera, saures Aufstoßen	9,37	22,02	2	2
7. ♂ 63 J.	---	2,9	27,91	2	2
8. ♀ 43 J.	saures Aufstoßen	3,3	16,1	2	1
9. ♂ 39 J.	saures Aufstoßen	0,32	18,8	5	2

Abb. 3a: Zuordnung der 20 von uns untersuchten Patienten zur Gruppe I (Patienten mit saurem Reflux) nach den Ergebnissen der Anamnese, Säuresekretionsanalyse und pH-Werte im basalen und Pentagastrin-stimulierten Magensekret

GRUPPE II (Patienten mit "alkalischem" Reflux)

Patienten-daten	anamnestische Angaben	Säuresekretions-analyse		pH-Wert des Magensafts	
		BAO (mmol/h)	PAO (mmol/h)	basal	nach Stimulation
1. ♀ 47 J.	chron. Alkohol-abusus	0,68	8,02	7	5
2. ♀ 43 J.	---	1,8	10,01	4	3
3. ♀ 57 J.	Zustand nach Antrektomie mit Gastrojejunostomose	1,22	2,45	5	2
4. ♀ 59 J.	---	1,46	4,4	3	2
5. ♂ 80 J.	Zustand nach Billroth II	0,71	0,9	4	3
6. ♂ 72 J.	atrophische Gastritis	0,62	-	6	6
7. ♂ 61 J.	Zustand nach Fundoplicatio mit Vagotomie	0,41	3,9	8	7
8. ♀ 34 J.	---	-	2,55	8	3
9. ♀ 63 J.	Zustand nach Billroth I	1,3	1,04	6	7
10. ♀ 75 J.	atrophische Gastritis	-	-	-	-
11. ♂ 36 J.	Zustand nach Gastrektomie mit Ösophagojejuno-stomose	-	-	-	-

Abb. 3b: Zuordnung der 20 von uns untersuchten Patienten zur Gruppe II (Patienten mit "alkalischem" Reflux) nach den Ergebnissen der Anamnese, Säuresekretionsanalyse und pH-Werte im basalen und Pentagastrin-stimulierten Magensekret

3.2 Auswertung der Fragebögen

Die Verteilung der Refluxsymptome und deren Verstärkung in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme, Tageszeit, Körperposition und von Genußmitteln ist in Tabelle 4 jeweils für Patienten mit saurem und "alkalischem" Reflux dargestellt.

Tab. 4: Symptome bei der Refluxkrankheit und Reaktion auf Antazida bei Patienten mit saurem Reflux (Gruppe I) und "alkalischem" Reflux (Gruppe II)

SYMPTOME	GRUPPE I n = 9	GRUPPE II n = 11
Sodbrennen	5	5
Dysphagie	3	3
Regurgitation		
- saurer Geschmack	5	
retrosternale Schmerzen	3	4
epigastrische Schmerzen	1	1
Übelkeit, Erbrechen	1	3
VERSTÄRKUNG DER BESCHWERDEN		
postprandial	5	7
nachts	4	5
lageabhängig	3	5
durch Alkohol	5	2
Nikotin	2	1
WIRKUNG VON ANTAZIDA		
Besserung der Symptomatik	5	5
keine Besserung	2	1
noch nicht geprüft	3	3

Sodbrennen wurde in beiden Gruppen gleich häufig angegeben. In Gruppe I war Sodbrennen mit 60 % öfter mit Regurgitation von saurer Flüssigkeit verbunden. Diese Beobachtung fand sich nicht bei den Patienten der Gruppe II. Bei den anderen Refluxsymptomen ergaben sich bei den hier untersuchten Patienten keine deutlichen Unterschiede.

Eine über den epigastrischen und sternalen Bereich hinausgehende Ausstrahlung der Schmerzen wurde von 3 Patienten angegeben. In einem Fall handelte es sich dabei um eine Schmerzausstrahlung in den Rücken. 2 andere Patientinnen berichteten über Ohrenschmerzen während des Sodbrennens.

Eine Besserung der Beschwerden durch Antazida bejahten 10 Patienten. In 3 Fällen zeigte sich keine Wirkung. Bei weiteren 6 Patienten waren säurebindende Präparate noch nicht zur Anwendung gekommen.

In der Vorgeschichte fanden sich bei 5 der 20 Patienten Magenoperationen. 3 Patienten gaben rezidivierende Duodenalulzera an oder hatten nach eigenen Angaben mehrfach Magenschleimhautentzündungen durchgemacht. Bei 2 Patienten war die Diagnose einer atrophischen Gastritis histologisch gestellt worden (s. Tab. 3).

Einen seit über 10 Jahren bestehenden Diabetes mellitus gaben 2 Patienten an (Gruppe II, ♀, 57 J.; Gruppe I, ♂, 66 J.).

Bei einer Patientin (Gruppe II, 34 J.) traten die Refluxbeschwerden im Anschluß an eine Schwangerschaft auf.

Über frühere pektanginöse Beschwerden konnten 6 Patienten berichten. Diese Schmerzen unterschieden sich jedoch eindeutig von den jetzigen Refluxbeschwerden.

Einen regelmäßigen Zigarettenkonsum gaben 4 Patienten an. Bei 2 Patienten lag ein chronischer Alkoholabusus vor.

3.3 Endoskopie und Histologie

3.3.1 Endoskopie

Bei allen 20 endoskopierten Patienten war makroskopisch eine Ösophagitis nachweisbar.

In Tabelle 5 werden die Stadien der Ösophagitis entsprechend der Einteilung von SAVARY und MILLER (105) getrennt nach Gruppe I (saurer Reflux) und Gruppe II ("alkalischer Reflux") wiedergegeben. Ebenfalls sind zusätzliche endoskopische Befunde, wie z.B. der Nachweis einer Hiatushernie, aufgeführt.

In beiden Patientengruppen trat das Ösophagitisstadium I 4mal auf. Das Stadium II wurde in Gruppe I in 3 Fällen beschrieben, während es in Gruppe II nur einmal registriert wurde. Veränderungen des Stadiums III wurden in Gruppe I nicht beobachtet, in Gruppe II dagegen 4mal. Ein Ulcus ösophagei trat bei den Patienten der Gruppe I 2mal auf (1 Barrett-Ulkus mit Stenose des Ösophagus, 1 Übergangsulkus), während in Gruppe II nur 1 Patient Veränderungen des Stadiums IV aufwies.

Tab. 5a: Darstellung der endoskopischen Befunde der 9 untersuchten Patienten mit saurem Reflux (Gruppe I)

GRUPPE I	(Patienten mit saurem Reflux)		
Patienten-daten	Ösophagitis-Stadium	Ausdehnung der axialen Hiatushernie	weitere endoskopische Befunde
1. ♂ 71 J.	I	6 cm	-
2. ♂ 36 J.	II	2 cm	florides Ulcus ad pylorum
3. ♂ 63 J.	IV (Barrett-Syndrom)	3 - 4 cm	-
4. ♂ 67 J.	II	5 cm	-
5. ♂ 66 J.	II	-	-
6. ♂ 34 J.	I	5 cm	-
7. ♂ 63 J.	IV (Übergangsulkus)	4 cm	-
8. ♀ 43 J.	I	-	-
9. ♂ 39 J.	I	2 cm	erosive Bulbitis

Tab. 5b: Darstellung der endoskopischen Befunde der 11 untersuchten Patienten mit "alkalischem" Reflux (Gruppe II)

GRUPPE II	(Patienten mit "alkalischem" Reflux)		
Patienten-daten	Ösophagitis-Stadium	Ausdehnung der axialen Hiatushernie	weitere endoskopische Befunde
1. ♀ 47 J.	III	3 cm	-
2. ♀ 43 J.	I	2 cm	-
3. ♀ 57 J.	IV (Übergangsulkus)	2 cm	Zustand nach Antrektomie mit Gastrojejunostomose
4. ♀ 59 J.	I	2 cm	-
5. ♂ 80 J.	II	3 cm	Zustand nach Billroth II
6. ♂ 72 J.	III	5 cm	-
7. ♂ 61 J.	III	Rezidiv	-
8. ♀ 34 J.	I	-	-
9. ♀ 63 J.	I	-	Zustand nach Billroth I
10. ♀ 75 J.	I	3 cm	-
11. ♂ 36 J.	III	-	Zustand nach Gastrektomie

Hiatushernien der unterschiedlichsten Ausdehnungen (2 bis 6 cm) wurden in Gruppe I bei 7 der 9 Patienten gefunden. In Gruppe II war die Verteilung ähnlich (7 von 10 Patienten).

Als Nebenbefund fand sich bei einem Patienten (Gruppe I, ♂, 36 J.) ein floriides Ulcus ad pylorum. In einem anderen Fall konnte endoskopisch eine erosive Bulbitis nachgewiesen werden (Gruppe I, ♂, 39 J.).

3.3.2 Histologie

Die Aufarbeitung der Biopsate zeigte bei allen 20 untersuchten Patienten die histologischen Kriterien einer (Reflux-)Ösophagitis (wie oben beschrieben).

In allen Ösophagusbiopsiepräparaten fand sich eine ausgeprägte Infiltration des Ösophagusepithels und - soweit miterfaßt - der Lamina propria mit Granulozyten als Zeichen der akuten Entzündung.

Intraepitheliale Eosinophile konnten in beiden Gruppen nur bei jeweils einem Patienten nachgewiesen werden. Bei dem Patienten mit saurem Reflux (♂, 34 J.) war 1 intraepithelialer eosinophiler Granulozyt pro Gesichtsfeld bei 400facher Vergrößerung zu erkennen (Abb. 7), während bei der Patientin mit "alkalischem Reflux" weniger als 1 intraepithelialer eosinophiler Granulozyt pro Gesichtsfeld gezählt wurde (♀, 59 J.; Abb. 8). Die Färbung nach Giemsa erbrachte keine darüber hinausgehende Verbesserung der Diagnostik.

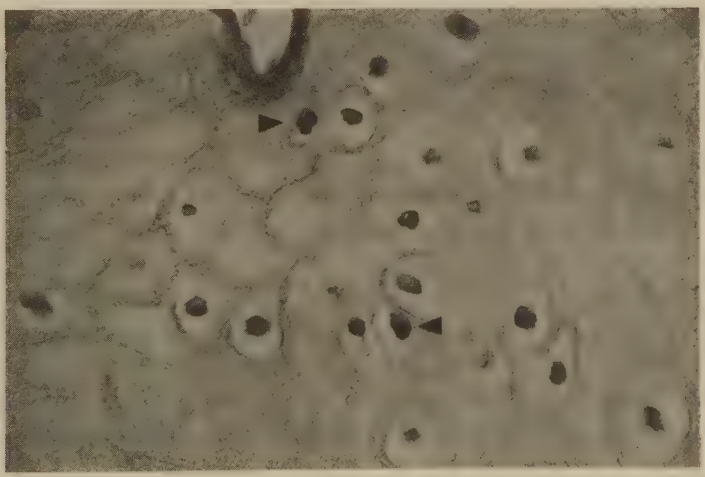

Abb. 7: 2 eosinophile Granulozyten im Ösophagusepithel bei einem 34jährigen Patienten mit saurem Reflux (E.-Nr. 4086/83, Färbung: Hämatoxylin-Eosin)

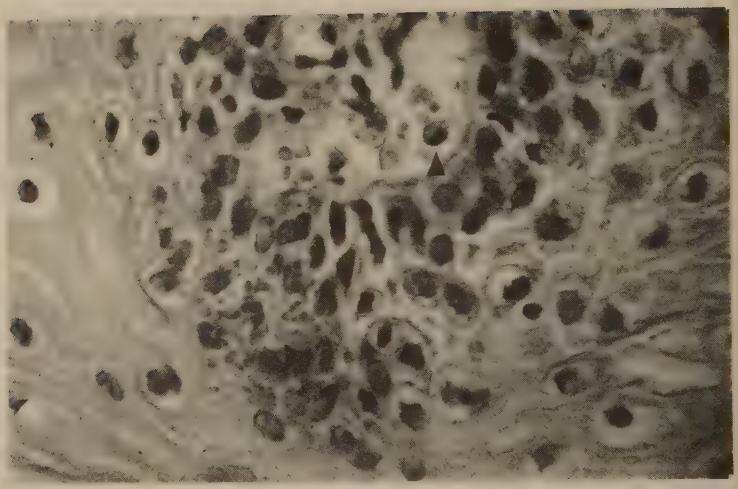

Abb. 8: 1 eosinophiler Granulozyt dicht subepithelial in der Ösophagusschleimhaut einer 59jährigen Patientin mit "alkalischem" Reflux (E.-Nr. 10713/82, Färbung: Hämatoxylin-Eosin)

Histologische Unterschiede zwischen den Präparaten beider Gruppen ergaben sich nicht, so daß eine Zuordnung der bioptischen Befunde nach saurem und "alkalischem" Reflux nicht möglich war.

In den Biopsien aus dem Magen waren bei allen Patienten Zeichen einer mittelgradigen, teils akuten, teils chronischen Gastritis vorhanden.

Die 6 Biopsien der Kontrollgruppe zeigten histologisch keine Entzündung. Intraepitheliale Eosinophile waren in keinem dieser Präparate nachweisbar.

Eine Aussage über die Papillenhöhe und die Dicke der Basalzellschicht der Ösophagusschleimhaut konnte wegen der teilweise nur oberflächlich erfaßten Proben bei den Zangenbiopsien nicht gemacht werden, da eine Ausrichtung der Präparate nicht möglich war.

3.4 Säuresekretionstest

Bei 3 Patienten mit "alkalischem" Reflux konnte wegen einer vorausgegangenen Gastrektomie bzw. Achlorhydrie keine ausreichende Menge Magensaft für die Säuresekretionsanalyse gewonnen werden.

In Abbildung 9 und Tabelle 6 sind die Ergebnisse der Säuresekretionsanalyse von allen 3 untersuchten Personengruppen dargestellt. Dabei sind die Unterschiede zwischen den Gruppen I (saurer Reflux) und II ("alkalischer" Reflux) sowohl unter basalen Sekretionsbedingungen als auch nach Stimulation mit Pentagastrin signifikant ($p < 0,05$; die Berechnung der Signifikanz erfolgte nach dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen).

Bei einem Vergleich der Gruppen I und III (Kontrollgruppe) lagen die BAO-Werte deutlich niedriger bei den Kontrollpersonen. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Die Patienten der Gruppe II zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe niedrigere BAO- und PAO-Werte. Eine Signifikanz ergab sich jedoch nur für die Werte nach Stimulation ($p < 0,05$).

Die pH-Werte entsprachen in ihrer Verteilung den Ergebnissen der Säuresekretionsanalyse.

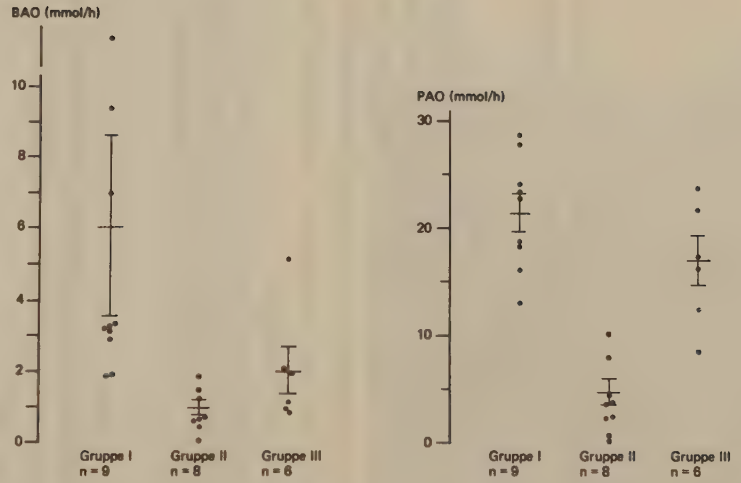

Abb. 9: Ergebnisse der Säuresekretionsanalyse (basal - BAO, Pentagastrin-stimuliert - PAO) bei Patienten mit saurem Reflux (Gruppe I), "alkalischem" Reflux (Gruppe II) und gesunden Kontrollpersonen (Gruppe III)

(Mittelwerte ± SEM-Werte)

Tab. 6: Ergebnisse der Säuresekretionsanalyse und pH-Werte bei Patienten mit saurem Reflux (Gruppe I), "alkalischem" Reflux (Gruppe II) und gesunden Kontrollpersonen (Gruppe III)

SÄURESEKRETIONSANALYSE: BAO / PAO (mmol/h) und pH-Werte

Gruppe I					Gruppe II				Gruppe III				
			pH					pH				pH	
Pat.	BAO	PAO	basal	nach Stimulation	Pat.	BAO	PAO	basal	nach Stimulation	Pat.	BAO	PAO	basal	nach Stimulation
1	1,84	18,18	3	0,5	1	0,68	8,02	7	7	1	2,0	23,74	5	1
2	1,9	23,52	2	0,5	2	1,82	10,01	4	3	2	0,8	12,54	5	1
3	25,3	28,7	4	1	3	1,22	2,45	5	3	3	0,92	8,58	5	1,5
4	3,24	12,98	1	1	4	1,46	4,4	3	2,5	4	1,95	17,25	2	1
5	3,1	24,0	1	1	5	0,71	0,9	3,5	2,5	5	5,1	21,68	1	1
6	9,37	22,62	2	2	6	0,62	0	8	7	6	1,1	16,3	5	1
7	2,9	27,91	2	2	7	0,41	3,9	8	6					
8	3,3	16,1	2	1	8	0	2,55	8	3					
9	3,2	18,8	4	1	9	-	-	6	7					
					10	-	-	7	8					
					11	-	-	-	-					
X	6,01	21,42	2,3	1,1		0,98	4,6	5,9	4,9		1,97	16,68	3,8	1,08
SD	7,57	5,29	1,1	0,5		0,51	3,26	1,9	2,2		1,61	5,62	1,8	0,2
SEM	2,52	1,76	0,3	0,1		0,19	1,23	0,6	0,7		0,65	2,29	0,7	0,08

3.5 Magensaftanalyse

3.5.1 H^+-Ionenkonzentration

Die Ergebnisse der Bestimmung der H^+-Ionenkonzentration im basalen und Pentagastrin-stimulierten Magensekret sind für die untersuchten Personengruppen in Tabelle 7 und grafisch in Abbildung 10 dargestellt.

Bei 3 Patienten der Gruppe II ("alkalischer" Reflux) konnte wegen einer vorausgegangenen Gastrektomie bzw. Achlorhydrie kein Magensaft gewonnen werden, so daß eine Bestimmung der H^+-Ionenkonzentration nicht möglich war.

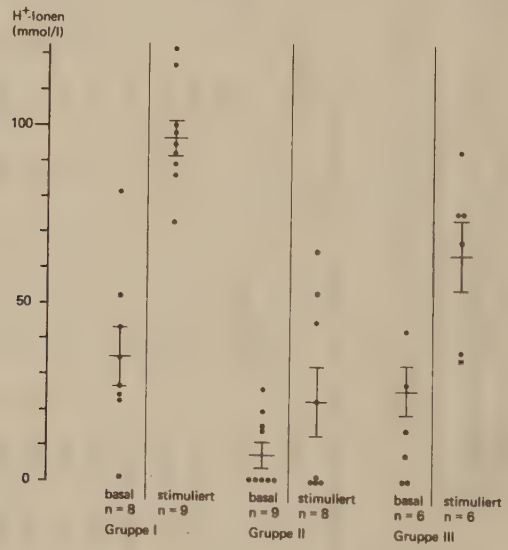

Abb. 10: H^+-Ionenkonzentration im basalen und Pentagastrin-stimulierten Magensekret bei Patienten mit saurem Reflux (Gruppe I), "alkalischem" Reflux (Gruppe II) und gesunden Kontrollpersonen (Gruppe III)

(Mittelwerte ± SEM-Werte)

Tab. 7: H^+-Ionenkonzentration im basalen und Pentagastrin-stimulierten Magensekret bei Patienten mit saurem Reflux (Gruppe I), "alkalischem" Reflux (Gruppe II) und gesunden Kontrollpersonen (Gruppe III)

H^+-IONENKONZENTRATION (mmol/l)

	GRUPPE I		GRUPPE II		GRUPPE III
Pat.	basales Magensekret	Pat.	basales Magensekret	Pat.	basales Magensekret
1	24	1	-	1	0
2	27	2	16	2	8
3	43	3	20	3	15
4	81	4	15	4	28
5	34	5	26	5	43
6	22	6	0	6	0
7	0	7	0		
8	52	8	0		
9	-	9	0		
		10	0		
		11	-		
x̄	35,37		8,55		15,66
SD	24,04		10,59		17,02
SEM	8,52		3,53		6,94
Pat.	stimuliertes Magensekret	Pat.	stimuliertes Magensekret	Pat.	stimuliertes Magensekret
1	121	1	0	1	76
2	73	2	45	2	35
3	94	3	53	3	37
4	98	4	65	4	68
5	92	5	-	5	76
6	86	6	0	6	93
7	89	7	2		
8	100	8	23		
9	117	9	0		
		10	-		
		11	-		
x̄	96,66		23,50		64,16
SD	14,91		27,18		23,30
SEM	4,97		9,60		9,51

Die H^+-Ionenkonzentration im basalen und stimulierten Magensekret lag bei den Patienten mit saurem Reflux (Gruppe I) mit durchschnittlich 35,3 bzw. 96,6 mmol/l höher als bei den Patienten mit "alkalischem" Reflux (Gruppe II) mit 8,5 bzw. 23 mmol/l. Dieser Unterschied ist signifikant ($p < 0,05$). Zwischen der Gruppe I und der Kontrollgruppe (Gruppe III) bestand ebenfalls ein signifikanter Unterschied der H^+-Ionenkonzentration im stimulierten Sekret. Im nicht stimulierten Magensaft war die Differenz nicht so deutlich. Die Werte der Patientengruppe II lagen gering unter denen der Kontrollgruppe. Keine H^+-Ionen waren im basalen Sekret von 5 Patienten der Gruppe II nachgewiesen worden. In der Kontrollgruppe fanden sich bei 2 Personen keine H^+-Ionen im Basalsekret. Im stimulierten Magensaft traten nur bei 3 Patienten mit "alkalischem" Reflux keine H^+-Ionen auf.

3.5.2 Gallensäurenkonzentration

Die Ergebnisse der Bestimmung der Gallensäurenkonzentration (Cholylglycin) im basalen und stimulierten Magensekret sind für die untersuchten Personengruppen in Tabelle 8 und grafisch in Abbildung 11 dargestellt.

Bei 3 Patienten der Gruppe II ("alkalischer" Reflux) konnte keine ausreichende Menge basalen und bei einem Patienten dieser Gruppe auch keine stimulierten Magensafts gewonnen werden, so daß die Bestimmung der Gallensäuren nicht möglich war.

Die Ergebnisse der Gallensäurenbestimmung im Magensaft lassen aufgrund der großen Streubreite keine eindeutige Zuordnung zu.

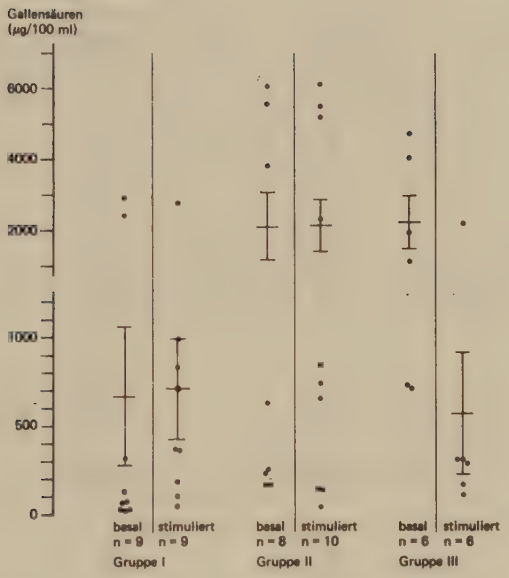

Abb. 11: Konzentration der Gallensäuren (Cholylglycin) im basalen und Pentagastrin-stimulierten Magensekret bei Patienten mit saurem Reflux (Gruppe I), "alkalischem" Reflux (Gruppe II) und gesunden Kontrollpersonen (Gruppe III)

(Mittelwerte ± SEM-Werte)

Tab. 8: Konzentration der Gallensäuren (Cholylglycin) im basalen und Pentagastrin-stimulierten Magensekret bei Patienten mit saurem Reflux (Gruppe I), "alkalischem" Reflux (Gruppe II) und gesunden Kontrollpersonen (Gruppe III)

GALLENSÄUREN (CHOLYLGLYCIN) (µg/100 ml)

	GRUPPE I		GRUPPE II		GRUPPE III
Pat.	basales Magensekret	Pat.	basales Magensekret	Pat.	basales Magensekret
1	258	1	-	1	4720
2	60	2	236	2	728
3	70	3	623	3	4052
4	17	4	2879	4	707
5	35	5	5600	5	1986
6	2961	6	-	6	1133
7	138	7	176		
8	2415	8	263		
9	23	9	6083		
		10	172		
		11	-		
$\bar{x}$	664,11		2129		2221
SD	1157,93		2611,01		1752,58
SEM	385,97		923,13		715,48

Pat.	stimuliertes Magensekret	Pat.	stimuliertes Magensekret	Pat.	stimuliertes Magensekret
1	103	1	6151	1	307
2	307	2	662	2	296
3	43	3	140	3	2270
4	367	4	741	4	172
5	717	5	5290	5	112
6	2779	6	43	6	310
7	181	7	144		
8	834	8	2399		
9	996	9	5501		
		10	848		
		11	-		
$\bar{x}$	710		2191,9		577,83
SD	844,42		2484,16		833,02
SEM	281,47		785,56		340,07

3.5.3 Osmolalität

In Tabelle 9 und Abbildung 12 sind die Ergebnisse der Bestimmung der Osmolalität für die drei untersuchten Personengruppen aufgeführt.

Im basalen Magensekret lag die Osmolalität mit 173 - 187 mosmol/kg in allen drei Gruppen gleich hoch.

Im stimulierten Magensekret stieg die Osmolalität in der Gruppe I (Patienten mit saurem Reflux) mit einem Mittelwert von 261,4 mosmol/kg stärker an als in der Gruppe II (Patienten mit "alkalischem" Reflux) und Gruppe III (Kontrollgruppe). Die Ergebnisse der Gruppen II und III lagen mit Werten von durchschnittlich 191 bzw. 182 mosmol/kg etwa im gleichen Bereich.

Unterschiede in der Osmolalität ergaben sich also nur im stimulierten Magensaft zwischen den Patienten mit saurem und "alkalischem" Reflux, wobei die Schwankungsbreite mit einem SEM-Wert von ± 20 für Gruppe I sehr groß war.

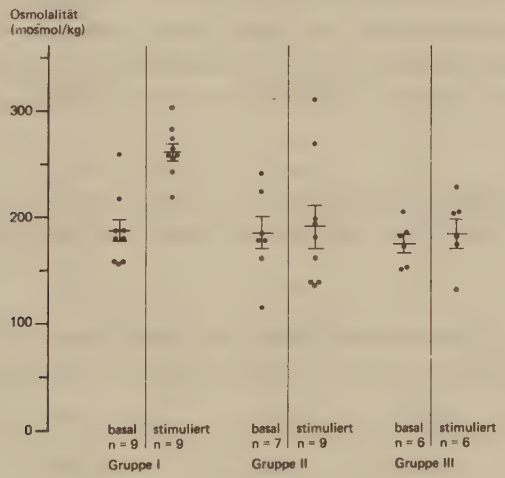

Abb. 12: Osmolalität im basalen und Pentagastrin-stimulierten Magensekret bei Patienten mit saurem Reflux (Gruppe I), "alkalischem" Reflux (Gruppe II) und gesunden Kontrollpersonen (Gruppe III)

(Mittelwerte ± SEM-Werte)

Tab. 9: Ergebnisse der Bestimmung der Osmolalität im basalen und Pentagastrin-stimulierten Magensekret bei Patienten mit saurem Reflux (Gruppe I), "alkalischem" Reflux (Gruppe II) und gesunden Kontrollpersonen (Gruppe III)

OSMOLALITÄT (mosmol/kg)

	GRUPPE I		GRUPPE II		GRUPPE III
Pat.	basales Magensekret	Pat.	basales Magensekret	Pat.	basales Magensekret
1	156	1	-	1	150
2	158	2	178	2	171
3	180	3	177	3	151
4	187	4	115	4	180
5	259	5	228	5	203
6	158	6	-	6	184
7	180	7	160		
8	218	8	184		
9	187	9	240		
		10	-		
		11	-		
$\bar{x}$	187,00		183,14		173,16
SD	33,3		41,81		20,42
SEM	11,10		15,80		8,34
Pat.	stimuliertes Magensekret	Pat.	stimuliertes Magensekret	Pat.	stimuliertes Magensekret
1	302	1	266	1	203
2	218	2	181	2	181
3	255	3	194	3	130
4	259	4	197	4	202
5	264	5	139	5	173
6	242	6	135	6	228
7	257	7	138		
8	274	8	161		
9	282	9	310		
		10	-		
		11	-		
$\bar{x}$	261,44		191,22		182,5
SD	23,88		60,70		32,69
SEM	7,96		20,23		13,34

3.6 Modifizierter Perfusionstest

Der modifizierte Perfusionstest war bei 13 Patienten (65 %) mit nachgewiesener Ösophagitis positiv. Bei einer Patientin fiel er fraglich positiv aus, 6 Patienten (30 %) zeigten weder auf die Instillation von Säure noch von Magensaft eine Schmerzreaktion.

Die einzelnen Ergebnisse der Gruppen I und II zeigt Tabelle 10.

In Gruppe I waren bei 5 Patienten durch die Instillation von Salzsäure, Nüchternmagensekret und stimuliertem Magensaft typische Beschwerden auslösbar (50 %). Bei 3 Patienten (30 %) gelang die Schmerzauslösung mit Salzsäure und stimuliertem Magensekret, jedoch nicht mit dem basalen Magensaft (10 %). Schmerzen auf die Instillation aller Flüssigkeiten einschließlich NaCl 0,9 % gab lediglich ein Patient an (10 %).

In Gruppe II ließen sich bei 3 Patienten (30 %) die früher angegebenen Symptome mit Salzsäure, basalem und stimuliertem Magensaft reproduzieren. In weiteren 3 Fällen (30 %) gelang die Reproduktion der Schmerzen mit Salzsäure; Magensekret konnte bei diesen Patienten wegen einer vorausgegangenen Gastrektomie bzw. Achlorhydrie nicht gewonnen werden. Keine Reaktion zeigten 4 Patienten (48 %), von denen 2 schon vor dem Test mit Antazida behandelt worden waren.

Mit dem eigenen Magensaft war bei 11 Patienten (55 %) eine Schmerzauslösung möglich. Gleichzeitig bestand auch immer eine positive Reaktion nach Instillation von Salzsäure.

Die Korrelation zwischen Schmerzauslösung durch stimuliertes Magensekret bei diesen 11 Patienten war unwesentlich höher als die durch basales Magensekret (11 : 8).

Tab. 10: Übersicht der Ergebnisse des modifizierten Perfusionstests bei Patienten mit saurem Reflux (Gruppe I) und "alkalischem" Reflux (Gruppe II)

GRUPPE I (Patienten mit saurem Reflux)

Pat.-Daten	NaCl 0,9%	HCl 0,1 N	Magensekret basal	Magensekret stimuliert
1. ♂ 71 J.	-	+	+	+
2. ♂ 36 J.	-	+	+	+
3. ♂ 63 J.	-	+	+	+
4. ♂ 67 J.	-	+	+	+
5. ♂ 66 J.	-	+	-	+
6. ♂ 34 J.	-	+	-	+
7. ♂ 63 J.	-	+	-	+
8. ♀ 43 J.	+	+	+	+
9. ♂ 39 J.	-	-	-	-

GRUPPE II (Patienten mit alkalischem Reflux)

Pat.-Daten	NaCl 0,9%	HCl 0,1 N	Magensekret basal	Magensekret stimuliert
1. ♀ 47 J.	-	-	-	-
2. ♀ 43 J.	-	-	-	-
3. ♀ 57 J.	-	-	-	-
4. ♀ 59 J.	-	+	+	+
5. ♂ 80 J.	-	-	kein Sekret	
6. ♂ 72 J.	-	-	-	-
7. ♂ 61 J.	-	+	+	+
8. ♀ 34 J.	-	+	+	+
9. ♀ 63 J.	-	+	kein Sekret	
10. ♀ 75 J.	-	+	kein Sekret	
11. ♂ 36 J.	-	+	kein Sekret	

Die Patienten mit "alkalischem" Reflux reagierten auf die Perfusion von Salzsäure genauso mit Schmerzen wie auf die Perfusion mit eigenem Magensaft. Bei 3 Patienten aus dieser Gruppe war ein Vergleich zwischen den beiden Substanzen nicht möglich, da kein Magensekret gewonnen werden konnte. Durch Salzsäureperfusion war bei diesen Patienten jedoch eine Schmerzreaktion auslösbar.

Unterschiede zwischen den Gruppen I und II im Hinblick auf das Verhalten Salzsäureperfusion versus Magensaftperfusion konnten nicht beobachtet werden.

In der Kontrollgruppe konnte bei keinem der Probanden durch Instillation von Salzsäure oder Magensaft eine Schmerzreaktion ausgelöst werden.

Zur Berechnung der Sensitivität des modifizierten Perfusionstests konnten nur die Ergebnisse von 10 Patienten herangezogen werden, weil bei 4 Patienten der Gruppe mit "alkalischem" Reflux keine ausreichende Menge Magensaft für den Test gewonnen werden konnte und so der modifizierte Perfusionstest nicht durchführbar war. Die einzelnen Ergebnisse sind in Tabelle 11 zusammengefaßt.

Tab. 11: Übersicht über die errechneten Werte für die Sensitivität des modifizierten Perfusionstests und des Bernsteintests insgesamt und getrennt nach Patienten mit saurem Reflux (Gruppe I) und "alkalischem" Reflux (Gruppe II)

SENSITIVITÄT (in %)

	MODIFIZIERTER PERFUSIONSTEST		BERNSTEINTEST
	Magensekret		
	basal	stimuliert	HCl 0,1 N
Insgesamt	50	63	65
Gruppe I	44	78	78
Gruppe II	43	43	55

Bei Vergleich des modifizierten Tests mit dem herkömmlichen Bernsteintest ergab sich für die Sensitivität **kein** Unterschied. Das unter basalen Bedingungen gewonnene Magensekret zeigte mit 50 % eine geringere Sensitivität als der stimulierte Magensaft und die Salzsäurelösung mit 63 % bzw. 65 %.

Bei der Betrachtung der einzelnen Patientengruppen war der modifizierte Test bei Patienten mit saurem Reflux genauso empfindlich wie der Standardtest (78 %). Die Sensitivität des unter basalen Bedingungen gewonnenen Magensekrets lag in dieser Gruppe nur bei 44 %.

Bei den Patienten mit "alkalischem" Reflux war der Bernsteintest mit 54 % Sensitivität dem modifizierten Test mit 43 % überlegen, da die Salzsäureperfusion auch bei Patienten ohne Magensaft durchgeführt werden konnte. Hier ergaben sich keine Unterschiede zwischen dem unter Basalbedingungen gewonnenen und durch Pentagastrin stimulierten Magensekret.

Die Spezifität betrug bei beiden Tests 100 %, da in der Kontrollgruppe kein Proband auf die Perfusion von eigenem Magensaft oder Salzsäurelösung mit Schmerzen reagierte.

Bei der Einführung eines neuen Testverfahrens ist das Auftreten von Nebenwirkungen ein wichtiges Beurteilungskriterium für die weitere Anwendungsmöglichkeit. Bei dem von uns modifizierten Perfusionstest waren durch die Instillation von patienteneigenem Magensaft keine Nebenwirkungen zu beobachten.

4 DISKUSSION

Das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf Refluxkrankheit wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Viele Testverfahren sind entwickelt worden, um den Reflux direkt oder indirekt nachzuweisen. Einen Test, der gleichzeitig den pathologischen gastroösophagealen Reflux, die pathogenetischen Prinzipien und die Komplikationen der Refluxkrankheit erfassen bzw. nachweisen kann, gibt es zur Zeit nicht. Daher wird bis auf weiteres eine Kombination verschiedener Untersuchungen notwendig bleiben, um alle möglichen Aspekte der Refluxkrankheit zu erfassen (s. Abschnitt 1.1.6).

Wichtig erscheint in diesem Zusammenhang die Frage, ob einer dieser Tests eine Differenzierung zwischen Patienten mit saurer und "alkalisch" bedingter Refluxkrankheit ermöglicht, da die Indikation für eine medikamentös-konservative Therapie mit z.B. H_2-Rezeptorenblockern, Antazida oder gallensäurenbindenden Ionenaustauschern danach zu stellen wäre.

An ein diagnostisches Untersuchungsverfahren werden u.a. zwei Anforderungen gestellt: hohe Sensitivität und hohe Spezifität. Weitere wichtige Kriterien für die Wahl und Kombination der einzelnen Tests sind geringer apparativer und personeller Aufwand, Kostengünstigkeit und nicht zuletzt die mit dem Test für den Patienten verbundenen Belastungen (100).

Der **Säureperfusionstest** nach Bernstein stellt hinsichtlich der letzteren Kriterien ein sehr günstiges Untersuchungsverfahren dar. Sein Einsatz als diagnostischer Test bei der Refluxkrankheit ist jedoch umstritten. Während der Bernsteintest in der amerikanischen Literatur einen hohen Stellenwert in der Diagnostik der Refluxkrankheit besitzt, wird sein Wert im deutschen Sprachraum nur sehr gering eingeschätzt (s. Abschnitt 1.1.7).

Als Hauptargument gegen die klinische Anwendung des Bernsteintests wird die niedrige Sensitivität und Spezifität angeführt (16,80,90). In einer Übersicht über mehrere Studien über die Wertigkeit des Säureperfusionstests differieren

die Ergebnisse für die Sensitivität zwischen 59 % (80) und 100 % (36) und für die Spezifität zwischen 47 % (14) und 90 % (11).

Seit der Einführung des Säureperfusionstests 1958 in die Diagnostik der Refluxkrankheit durch Bernstein wurde versucht, eine Erklärung für die falsch-positiven bzw. falsch-negativen Testergebnisse zu finden. So konnten 1963 SIEGEL und HENDRIX durch ihre Untersuchungen nachweisen, daß Sodbrennen und retrosternale Schmerzen bei Säureperfusion des Ösophagus nicht allein durch die vorhandene Entzündung, sondern auch durch eine vermehrte pathologische Motilität des distalen Ösophagus ausgelöst werden können. Dadurch wurden die immer wieder auftretenden falsch-positiven Ergebnisse des Bernsteintests erklärbar (108).

Gründe für die niedrige Sensitivität des Säureperfusionstests ergaben sich bisher nicht. Auch Versuche, die Sensitivität des Tests durch Erhöhung der Infusionsgeschwindigkeit oder Durchführung der Untersuchung im Liegen zu verbessern, waren nicht erfolgreich (100).

Bernstein ging bei der Konzeption des Tests von einer Schädigung der Ösophagusmukosa durch Reflux von saurem Magensekret aus (17). Schon SIEGEL und HENDRIX und später auch andere Autoren wiesen auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Versagen des Tests und dem Vorkommen von "alkalischem" Reflux hin (16,108). Auch BOESBY et al. vermuteten, daß außer der Magensalzsäure noch andere Komponenten im Refluat für die Auslösung der Schmerzen verantwortlich sein könnten (23).

Zur Klärung dieser Aussagen wollten wir eine Lösung herstellen, die bei Perfusion des Ösophagus im Rahmen eines herkömmlichen Bernsteintests als Imitation des "alkalischen" Magensafts dienen konnte.

Eine ähnliche Vorstellung hatten auch BACHIR et al. In Anlehnung an die Tierexperimente perfundierten sie den Ösophagus von Patienten mit Refluxsymptomen mit einem Gemisch aus 0,1 N Salzsäurelösung und Taurocholat

(Taurin-konjugierte Gallensäuren). Durch diese Untersuchungsmethode konnten sie eine Steigerung der Sensitivität des so modifizierten Tests auf 100 % erzielen. Auch bei Patienten mit Refluxsymptomen ohne makroskopisch nachweisbare Ösophagitis war der Test positiv. Dadurch erscheint sogar die Diagnose einer Ösophagitis im Frühstadium möglich (7). Weitere Untersuchungsergebnisse liegen zu diesem Test jedoch nicht vor, so daß eine Wertung dieser modifizierten Testmethode zur Zeit noch nicht möglich ist.

Unsere Perfusionslösung sollte neben Gallensäuren auch Substanzen, wie Lysolecithin und Trypsin, enthalten, die - wie tierexperimentell nachgewiesen - auch schwere Schleimhautschädigungen im Ösophagus hervorrufen können (32,75,82,99). Als ideale Perfusionslösung schien uns der patienteneigene Magensaft besonders geeignet. Wir gingen dabei von der Vorstellung aus, daß der eigene Magensaft der Patienten alle wesentlichen, die Schleimhaut schädigenden Faktoren enthält und individuell die Perfusionslösung darstellt, die bei dem Patienten auch die Schmerzen hervorruft. Gleichzeitig stellt das Magensekret damit auch - je nach Zusammensetzung - ein Modell für den sauren und "alkalischen" Reflux dar.

Im Vergleich mit der von BERNSTEIN beschriebenen herkömmlichen Salzsäureperfusion des Ösophagus erbrachte unsere Modifikation jedoch keine Verbesserung der Ergebnisse: Bei den von uns untersuchten 20 Patienten mit endoskopisch und histologisch gesicherter Ösophagitis und typischen Refluxsymptomen ließ sich bei 10 Patienten sowohl durch Magensaft als auch durch Säureinstillation Sodbrennen oder retrosternale Schmerzen auslösen. Der stimulierte Magensaft korrelierte dabei etwas besser mit der Schmerzauslösung als das unter Basalbedingungen gewonnene Magensekret. Eine Patientin zeigte auf alle Testlösungen eine Schmerzreaktion. Dieses Ergebnis wurde nach den Kriterien Bernsteins als fraglich positiv eingestuft. Über das Vorkommen von solchen "übersensiblen" Patienten wurde auch in anderen Studien berichtet (7,17).

Bei 4 Patienten konnte wegen vorausgegangener Magenoperation (Gastrektomie, Billroth II; n = 2) bzw. Achlorhydrie (n = 2) keine ausreichende Menge Magensaft während des Säuresekretionstests gewonnen werden, so daß nur ein einfacher Säureperfusionstest bei diesen Patienten durchgeführt werden konnte. 6 Patienten zeigten weder auf die Instillation von Magensaft noch Salzsäure eine Schmerzreaktion. Zwei dieser Patienten waren bereits seit zwei Wochen wegen ihrer Beschwerden mit einem Antazidum behandelt worden. Nach Untersuchungen von BENZ et al. könnte diese Antazidatherapie Ursache für das negative Testergebnis sein. Bei den von ihm beobachteten Patienten war bei einigen nach intensiver Antazidatherapie ein vorher positiver Säureperfusionstest nachher negativ (15).

Unterschiede in der Schmerzauslösung durch Salzsäureperfusion und eigenen Magensaft zwischen Patienten mit saurem und "alkalischem" Reflux fanden sich nicht. Eine Differenzierung zwischen den beiden Refluxformen scheint daher mit unserer Methode nicht möglich.

Die Sensitivität des von uns modifizierten Perfusionstests lag mit 63 % genauso hoch wie die des Standardtests (65 %).

Beim Vergleich der Sensitivität des modifizierten Tests zwischen den beiden Patientengruppen ergab sich eine deutlich höhere Sensitivität bei den Patienten mit saurem Reflux (78 %) als bei den Patienten mit "alkalischem" Reflux (43 %). Die niedrige Sensitivität bei dieser Patientengruppe ist zum Teil durch technische Probleme bei der Magensaftgewinnung bei Patienten mit Magenoperationen oder Achlorhydrie erklärbar. Auffällig ist jedoch die ebenfalls niedrige Sensitivität des Standardtests bei diesen Patienten. Ob dieses Ergebnis ein Zufallsbefund ist oder doch einen Hinweis auf eine geringere Ansprechbarkeit der Patienten mit "alkalischem" Reflux auf die Säureperfusion darstellt, muß wegen des kleinen Patientenkollektivs offenbleiben.

Eine Verbesserung der Sensitivität des Säureperfusionstests durch die zusätzliche Instillation des eigenen Magensafts und damit die Einbeziehung des

"alkalischen" Refluxes in das Konzept des ursprünglichen Tests erscheint somit nicht möglich. Obwohl angenommen werden darf, daß mit dem hier verwendeten Magensaft alle wesentlichen pathogenetischen Faktoren berücksichtigt worden sind, bleiben die bei der niedrigen Sensitivität zugrunde liegenden Ursachen weiterhin ungeklärt. Möglich wäre die Vermutung einiger Autoren, die Sodbrennen und retrosternale Schmerzen als Reaktion der geschädigten Ösophagusmukosa auf einen unspezifischen Reiz interpretieren, wie er u.a. durch Magensekret, Salzsäure, "alkalische" Flüssigkeiten oder auch ganz andere Substanzen, wie z.B. Kaffee, Tomatensaft und hyperosmolare Lösungen, ausgelöst werden kann (83,98).

Solange die zur Schmerzauslösung bei Ösophagitis führenden Mechanismen nicht besser untersucht und aufgedeckt worden sind, wird die klinische Anwendung des Säureperfusionstests umstritten bleiben.

Bei den Personen der Kontrollgruppe konnte weder durch Salzsäure- noch durch Magensaftperfusion Schmerzen ausgelöst werden. Der modifizierte Perfusionstest zeigte hier also mit 100 % die gleiche Spezifität wie der herkömmliche Bernsteintest.

Nebenwirkungen traten durch die zusätzliche Magensaftinstillation weder in der Patienten- noch in der Kontrollgruppe auf. Auch die von manchen Autoren beschriebene Provokation einer Angina pectoris während HCl-Perfusion war bei unseren Patienten mit anamnestisch bekannter Angina pectoris nicht zu beobachten (14,86).

In der Diagnostik der Refluxkrankheit ist die endoskopische Untersuchung im deutschen Sprachraum die am häufigsten angewandte Methode. Endoskopisch ist es nicht möglich - wie auch beim Säureperfusionstest -, den Reflux direkt nachzuweisen. Mit der Ösophagoskopie können nur die Folgen der Refluxkrankheit, die Entzündungszeichen und die verschiedenen Schweregrade der Ösophagitis erfaßt werden.

Die Sensitivität und Spezifität der Endoskopie ist abhängig vom Schweregrad der Ösophagitis. Bei Patienten mit einer Ösophagitis Grad II - IV liegt die Spezifität bei 96 %, die Sensitivität nur bei 68 % (11,26). Bei Miteinbeziehung der leichten Form der Ösophagitis (Grad I), die sehr diskret auftreten kann und dadurch schwerer zu diagnostizieren ist, steigt die Sensitivität auf 95 %, während die Spezifität auf 41 % sinkt (26,77). Eine histologische Sicherung der makroskopischen Diagnose einer Ösophagitis ist daher unerläßlich.

Bei den von uns endoskopierten 20 Patienten mit typischen Refluxsymptomen war in allen Fällen eine Ösophagitis makroskopisch nachweisbar. Die Stadien I und II waren in der Patientengruppe mit saurem Reflux etwas häufiger vertreten als in der Gruppe mit "alkalischem" Reflux. Stadium III trat in der Gruppe mit "alkalischem" Reflux viermal auf, während die Patienten der Gruppe I (saurer Reflux) diese die gesamte Zirkumferenz des Ösophagus erfassende Veränderung gar nicht aufwiesen. Stadium IV (Ulkus und Stenose) war in beiden Gruppen mit 2 bzw. 1 Fall gleich häufig.

Die von anderen Autoren beschriebene Beobachtung, daß Patienten mit "alkalischem" Reflux schwerere Läsionen der Speiseröhre aufweisen als solche mit saurem Reflux (96), läßt sich auch bei unseren Ergebnissen als Tendenz aufzeigen. Dieser Trend ergibt sich aus der Häufung der Patienten mit Stadium-III-Ösophagitis in der Gruppe mit "alkalischem" Reflux.

Die histomorphologischen Kriterien für den mikroskopischen Nachweis einer Refluxkrankheit sind umstritten. Während ISMAIL-BEIGI und später auch andere Autoren spezifische Veränderungen am Ösophagusepithel von Refluxkranken nachweisen konnten (12,36,66,67), fanden SEEFELD et al. keine Unterschiede zwischen dem Epithel Refluxkranker und Gesunder (107; s. Abschnitt 1.1.8).

Sowohl ISMAIL-BEIGI als auch SEEFELD verwendeten für ihre mikroskopischen Untersuchungen durch Saugbiopsien gewonnene Gewebeproben, die blind aus der Ösophagusschleimhaut entnommen wurden. In der Routinediagnostik

(und auch in dieser Untersuchung) werden jedoch meistens Proben durch Zangenbiopsie gewonnen. Der Vorteil der Zangenbiopsie liegt in der gezielten Probeentnahme unter Sicht, so daß die Biopsie exakt aus dem Areal entnommen werden kann. Als Nachteil dieser Methode ist ein häufig nur oberflächliches Biopsat des Epithels anzusehen. Damit ist eine Ausrichtung der Präparate nach ihrem Aufbau unter dem Mikroskop erschwert. Eine Beurteilung der Gesamtepitheldicke und der oben beschriebenen Veränderungen der Basalzellschicht und Papillenlänge ist bei Zangenbiopsaten nur selten möglich. So konnten auch wir bei unseren Präparaten keine Aussage über tiefer im Epithel vorhandene Veränderungen machen.

Die von SEEFELD et al. als histologisches Kriterium für eine Ösophagitis anzusehende Infiltration der Lamina propria des Ösophagusepitheis mit neutrophilen und/oder eosinophilen Granulozyten (107) war in allen Präparaten der von uns biopsierten 20 Patienten nachweisbar, so daß die Diagnose einer Ösophagitis sowohl makroskopisch als auch histologisch als gesichert gelten kann.

Bei einer Übersicht über 5 Untersuchungen über die Wertigkeit der Ösophagusbiopsie (11,26,66,70,107) in der Diagnostik der Refluxkrankheit fanden RICHTER et al. eine Sensitivität von 77 % und eine Spezifität von 91 % (100). Diese Zusammenstellung erfolgte unabhängig von der Art der Biopsieentnahme und der histologischen Beurteilung.

Bei der Betrachtung der einzelnen Verfahren erreichten sowohl ISMAIL-BEIGI et al. (66) als auch BEHAR et al. (12) durch Bestimmung der Basalzellschichtdicke und Papillenhöhe die höchste Sensitivität mit 83 % bzw. 94 % und Spezifität mit 90 %. SEEFELD et al. erzielten über den Nachweis der Infiltration mit Granulozyten eine Sensitivität von 62 % und eine Spezifität von 90 % (107). Bei Verwendung der Zangenbiopsietechnik erreichten JOHNSON und DEMEESTER in Anlehnung an die Kriterien von ISMAIL-BEIGI et al. eine Sensitivität von 76 % bei einer Spezifität von 90 % (70).

Nach diesen Ergebnissen scheint die Methode von ISMAIL-BEIGI sensitiver und spezifischer zu sein als die von SEEFELD. Durch die Verwendung von Zangenbiopsien wird die Aussagemöglichkeit jedoch eingeschränkt.

Welche Testverfahren sind nun zur Differenzierung zwischen saurem und "alkalischem" Reflux geeignet?

Die Ösophagoskopie gibt in dieser Hinsicht keine Mehrinformation. Vom makroskopischen Aspekt unterscheidet sich eine Schädigung der Ösophagusmukosa durch Magensäure nicht von der durch "alkalisches" Refluat (wie z.B. Gallensalze).

Eine Möglichkeit der histologischen Differenzierung zwischen den beiden Refluxformen ließen die erst kürzlich von WINTER et al. veröffentlichten Ergebnisse vermuten. In dieser Studie wurde das Auftreten von **intraepithelialen** eosinophilen Granulozyten als neues diagnostisches Kriterium für chronischen sauren gastroösophagealen Reflux angesehen (133). Da WINTER seine Ergebnisse aus Biopsien des distalen Ösophagus bei Kindern und Jugendlichen gewonnen hatte, war es u.a. Ziel dieser Untersuchung, zu prüfen, ob die gleichen histomorphologischen Veränderungen auch bei Erwachsenen auftreten, bzw. welche Veränderungen bei Patienten mit nicht saurem ("alkalischem") Reflux beobachtet werden können.

Intraepitheliale eosinophile Granulozyten waren bei den von uns ausgewerteten 40 Biopsien (von jedem Patienten 2 Biopsien) nur bei 2 Patienten nachweisbar. Bei einem Patienten, der der Gruppe mit saurem Reflux zugeordnet war, fanden sich 1 - 2 eosinophile Granulozyten pro Gesichtsfeld. Bei der zweiten Patientin, die der Gruppe mit "alkalischem" Reflux angehörte, war weniger als 1 eosinophiler Granulozyt pro Gesichtsfeld nachweisbar.

Aufgrund unserer Ergebnisse scheint das Auftreten intraepithelialer eosinophiler Granulozyten bei Erwachsenen eher eine im Rahmen der Entzündung

auftretende unspezifische Reaktion des Ösophagusepithels zu sein, jedoch keinen spezifischen Marker für chronischen sauren Reflux dazustellen. Eine histologische Differenzierung zwischen beiden Refluxformen ist mit dieser Methode also nicht möglich.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen von SALO et al. am Kaninchenösophagus lassen vermuten, daß das Vorhandensein von Salzsäure (pH 2) keinen Einfluß auf die Art der morphologischen Epithelschädigung hat. Dagegen scheinen Gallensalze zuerst die Zellmembran und die Zellorganellen zu schädigen, während Pepsin die Interzellularsubstanz anzugreifen scheint (103). Ob dieses Untersuchungsverfahren zur Differenzierung zwischen saurem und "alkalischem" Reflux in der klinischen Routinediagnostik einsetzbar ist, muß wegen des hohen technischen Aufwands der Methode dahingestellt bleiben.

Die pH-Metrie und die Szintigraphie stellen zur Zeit die einzigen Verfahren dar, mit dem intraösophagealer Reflux direkt nachgewiesen werden kann.

Nur pH-metrisch ist bisher eine Unterscheidung zwischen sauren und "alkalischen" Refluxepisoden möglich. Sinkt der intraösophageale pH unter 4, spricht man definitionsgemäß von sauren Refluxepisoden, während bei pH-Werten über 7 alkalischer Reflux vorliegt (69).

Neuere Untersuchungen zeigen aber, daß Gallensäuren, Lysolecithin und Trypsin auch bei physiologischen oder nur leicht erhöhten pH-Werten schwere Refluxösophagitiden hervorrufen können (59,82). Diese Patienten werden pH-metrisch jedoch nicht als Refluxkranke erkannt, da bei ihnen der intraösophageale pH im Bereich 4 - 7 liegt. Eine eindeutige Zuordnung zu den beiden Refluxformen ist also auch pH-metrisch nicht möglich.

Bei der Differenzierung zwischen saurem und "alkalischem" Reflux stellt die Anamnese eine sehr einfache Methode dar. So ist z.B. bei Angabe von vorangegangenen Magenoperationen eine "alkalische" Refluxkrankheit wahrscheinlicher als die säureinduzierte Form.

Das Beschwerdebild der Patienten läßt nach unseren Ergebnissen anscheinend keine eindeutigen Rückschlüsse auf die Form der Refluxkrankheit zu. Als einziger Unterschied fand sich das häufige Auftreten von Sodbrennen in Kombination mit Regurgitation von saurer Flüssigkeit bei Patienten mit saurem Reflux.

PELLEGRINI et al. beschrieben dagegen bei 6 untersuchten Patienten mit pH-metrisch nachgewiesenem "alkalischem" Reflux (intraösophagealer pH über 7) ausgeprägtere Symptome und ernste Lungenerkrankungen durch die nächtliche Aspiration des Refluats im Gegensatz zu der Patientengruppe mit saurem Reflux (96).

Die Analyse des Magensafts als diagnostisches Verfahren bei Patienten mit Refluxkrankheit ist erst in den letzten Jahren häufiger angewandt worden. Dabei ist die pathogenetische Bedeutung des Magensafts bei der Entstehung der Refluxösophagitis durchaus bekannt (s. Abschnitt 1.1.3). Neben Salzsäure und Pepsin sind im Tierexperiment als mögliche aggressive Substanzen Gallensalze, Lysolecithin und neuerdings auch Trypsin nachgewiesen worden (32,53, 55,59,89,99,101,102). Die Analyse des Magensafts scheint also als Test für die Differenzierung zwischen Patienten mit saurem und "alkalischem" Reflux durchaus geeignet.

Die Bestimmung der Salzsäurekonzentration im Magensaft ist seit langem in der Routinediagnostik bekannt und wird als Säuresekretionsanalyse für verschiedene Fragestellungen eingesetzt (44). Das gastrale Säuresekretionsvermögen wird dabei über den Säureausstoß/Stunde unter basalen Bedingungen und nach Stimulation mit Pentagastrin bestimmt (s. Abschnitt 2.4).

Der bei den von uns untersuchten Patienten durchgeführte Säuresekretionstest lieferte einerseits den für den modifizierten Perfusionstest nötigen Magensaft und diente andererseits zur Differenzierung zwischen Patienten mit saurem und "alkalischem" Reflux. Außerdem sollten im basalen und stimulierten Magensekret die Gallensäurenkonzentrationen, H^+-Ionen und die Osmolalität bestimmt werden.

Die Einteilung in die Gruppen I und II erfolgte nach von uns gewählten Kriterien, da eine eindeutige Definition über die Unterschiede zwischen Patienten mit saurem und "alkalischem" Reflux derzeit nicht vorliegt. In der Literatur werden nur Patienten nach Magenoperationen und mit Achlorhydrie unter dem Begriff "alkalischer" Reflux zusammengefaßt. Über diese Definition hinausgehend haben wir auch Patienten mit Hypochlorhydrie (PAO < 10 mmol/h) und hohen pH-Werten im stimulierten Magensekret (pH > 3) der Patientengruppe mit "alkalischem" Reflux zugeordnet, da in diesen Fällen eine ausschließliche Schädigung der Ösophagusschleimhaut durch Säure ausgeschlossen scheint. Gegenüber der Patientengruppe mit saurem Reflux scheint sich diese Abgrenzung bewährt zu haben, da hier ein signifikanter Unterschied sowohl des basalen Säureausstoßes/h (≙ BAO) und der Gipfelsekretion (≙ PAO) als auch der pH-Werte im basalen und stimulierten Sekret vorlag ($p < 0,05$).

Die Bestimmung der H^+-Ionenkonzentration als Parameter für sauren Reflux ergab deutlich höhere Werte in beiden Magensaftfraktionen bei den Patienten der Gruppe I (saurer Reflux) gegenüber den Patienten der Gruppe II ("alkalischer" Reflux; $p < 0,05$). Die H^+-Ionenkonzentration der Patienten der Gruppe I lag für beide Magensaftfraktionen ebenfalls signifikant höher als die Werte der Kontrollgruppe (Gruppe III; $p < 0,05$). Die H^+-Ionenkonzentration der Gruppe II war auch niedriger als die Werte der Kontrollgruppe.

Die Bestimmung der intragastralen Gallensäuren als ein Parameter bei Patienten mit "alkalischem" Reflux wurde erstmals von KAYE et al. 1973 durchgeführt. Bei diesen Untersuchungen fanden sich bei Patienten mit Refluxösophagitis im basalen Magensekret normale Werte, während postprandial die Gallensäurenkonzentrationen bei diesen Patienten erhöht war (73). Dagegen konnten STOL et al. bei Patienten mit Refluxkrankheit im Nüchternsekret erhöhte Gallensäurenkonzentrationen nachweisen (119). SCHUMPELICK et al. stellten bei der Refluxkrankheit eher eine Tendenz zu geringfügig erhöhten Werten im basalen und stimulierten Magensekret fest. Diese Studie ist aber noch nicht abgeschlossen (106). Eine Differenzierung zwischen Patienten mit saurer oder "alkalischer" Refluxkrankheit wurde dabei nur in der Studie von SCHUMPELICK

et al. vorgenommen. Hier wurden Patienten mit Refluxösophagitis einem Kollektiv mit Zustand nach Billroth-II-Magenoperation gegenübergestellt (106).

Die von uns bestimmten Werte der Gallensäurenkonzentration waren wegen der großen Streubreite den einzelnen Gruppen nicht eindeutig zuzuordnen.

Für eine verbindliche Aussage über die Gallensäurekonzentration im Magensaft von Patienten mit saurem bzw. "alkalischem" Reflux sind somit weitere Untersuchungen notwendig.

Über die Mechanismen, die beim Reflux von Mageninhalt zur Schmerzauslösung führen, ist - wie oben aufgeführt - wenig bekannt.

Aufgrund der Veröffentlichungen von LLOYD et al., die auf einen möglichen Einfluß der Osmolalität bei Patienten mit Refluxkrankheit hinwiesen (83), haben wir die Osmolalität im basalen und stimulierten Magensekret der von uns untersuchten Patienten und der Kontrollgruppe bestimmt.

Im basalen Sekret ergaben sich keine Unterschiede zwischen den drei untersuchten Personengruppen. Nach Stimulation erhöhte sich die Osmolalität besonders in der Gruppe I (saurer Reflux). Der Unterschied zu den Gruppen II und III war dabei signifikant ($p < 0,05$).

Obwohl bei unserem Patientenkollektiv nur bei den Patienten mit saurem Reflux ein Unterschied in der Osmolalität zu den Werten der Kontrollgruppe bestand, läßt sich durch diese Untersuchung ein Einfluß der Osmolalität auf die Schmerzauslösung bei Refluxösophagitis nicht ausschließen.

5 SCHLUSSBEMERKUNG

Diese Arbeit verdeutlicht, daß die Begriffe "saurer" und "alkalischer" Reflux in der Literatur häufig verwendet werden, obwohl eine exakte Definition aufgrund der laborduagnostischen Parameter des Magensafts nicht vorliegt. Besonders der Begriff "alkalisch" wird dabei unterschiedlich weit gefaßt: Während einige Untersucher darunter nur die bei Patienten nach Magenoperationen oder mit Achlorhydrie auftretenden Refluxösophagitiden verstehen (71,94), sprechen andere Autoren im Zusammenhang mit pH-metrischen Untersuchungsverfahren von "alkalischen" Refluxperioden bei intraösophagealen pH-Werten von über 7. Als saurer Reflux wird bei diesem Untersuchungsverfahren ein pH-Abfall von 4 definiert (69). Wie oben erwähnt, werden Patienten mit physiologischen oder leicht erhöhten pH-Werten bei Erhöhung der Gallensäuren oder des Lysolecithins pH-metrisch nicht als Refluxkranke erkannt.

Eine Verbesserung der pH-Metrie durch die Ausschaltung dieser Fehlerquellen wäre durch die gleichzeitige Aspiration und anschließende Analyse des Refluats denkbar. Diese Methode wäre aber kostenintensiv und sehr aufwendig und damit allein wissenschaftlichen Untersuchungen vorbehalten und nicht für die Routinediagnostik geeignet.

Für die Routinediagnostik wird man also auf einfachere Untersuchungsverfahren angewiesen bleiben. Neben den anamnestischen Angaben der Patienten werden die Ergebnisse der Magensaftanalyse zur Zusammensetzung des Refluats weiterhin ein wichtiger Faktor in der Diagnostik bleiben. Dabei ist aber zu bedenken, daß der Säuresekretionstest nur eine Momentaufnahme des Magensäuresekretionsvermögens darstellt und eventuelle tageszeitliche Schwankungen durch eine einmalige Durchführung des Tests nicht erfaßt werden. Eine mehrfache oder kontinuierliche Anwendung des Tests ist aber für den Patienten nicht zumutbar und unphysiologisch.

Der herkömmliche **Bernsteintest** und der von uns modifizierte Perfusionstest sind - wie oben beschrieben - für eine Differenzierung zwischen saurem und "alkalischem" Reflux nicht geeignet.

Die Methode der Gallensäurenkonzentrationsbestimmung im Magensekret ist noch nicht ausgereift, so daß derzeit keine sicheren Ergebnisse vorliegen. Auch hier ist eine tageszeitliche Schwankung im Magensaft vorhanden und damit schwer zu analysieren.

Die Weiterentwicklung vorhandener Untersuchungsverfahren und die Entwicklung neuer Techniken sind notwendig, um die bisherige Lücke in der Differenzierung zwischen saurem und nicht saurem Reflux ("alkalischer" Reflux) zu schließen. Die beschriebenen Verfahren lassen diese Differenzierung nicht eindeutig zu. Auch die histomorphologischen Kriterien sind nach der vorliegenden Arbeit nicht für die einzelnen Refluxarten pathognomonisch.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Ahtaridis, G., W.J. Snape, S. Cohen
Lower esophageal sphincter pressure as an index of gastroesophageal acid reflux.
Dig Dis Sci 26,11,993-998 (1981)

2. Allison, P.R.
Peptic ulcer of the esophagus.
J Thoracic Surg 15,308-317 (1946)

3. Allison, P.R.
Reflux esophagitis, sliding hiatal hernia and the anatomy of repair.
Gynecol Obstet 92,419-431 (1951)

4. Anderson, H.N.
Postoperative alkaline reflux gastritis and esophagitis.
Am Surg 43,10,670-676 (1977)

5. Arndorfer, R.C., J.J. Stef, W.J. Dodds, J.H. Linehan, W.J. Hogan
Improved infusion system for intraluminal esophageal manometry.
Gastroenterology 73,23-27 (1977)

6. Atkinson, M., A. van Gelder
Esophageal intraluminal pH-recording in the assessment of gastro-esophageal reflux and its consequences.
Dig Dis Sci 22,365-370 (1977)

7. Bachir, G.S., J. Leigh-Collis, P. Wilson, E.W. Pollak
Diagnosis of incipient reflux esophagitis: a new test.
South Med J 74,9,1072-1074 (1981)

8. Baron, J.H.
The clinical use of gastric function tests.
Scand J Gastroenterol 5, Suppl 6,9 (1970)

9. Barrett, N.R.
Chronic peptic ulcer of the oesophagus and 'oesophagitis'.
Br J Surg 39,175-182 (1950)

10. Battle, W.S., L.M. Nyhus, C.T. Bombeck
Gastroesophageal reflux: diagnosis and treatment.
Ann Surg 177,3,560-565 (1973)

11. Behar, J., P. Biancani, D.G. Sheahan
Evaluation of esophageal tests in the diagnosis of reflux esophagitis.
Gastroenterology 71,1,9-15 (1976)

12. Behar, J., D.C.Sheahan
Histologic abnormalities in reflux esophagitis.
Arch Pathol 99,387-391 (1975)

13. Behar, J.
Reflux esophagitis - pathogenesis, diagnosis and management.
Arch Intern Med 136,560-566 (1976)

14. Bennett, J.R., M. Atkinson
Oesophageal acid-perfusion in the diagnosis of precordial pain.
Lancet 26,1150-1152 (1966)

15. Benz, L.J., L.A. Hootkin, S. Margulies, M.W. Donner, R.T. Cauthorne, T.R. Hendrix
A comparison of clinical measurements of gastroesophageal reflux.
Gastroenterology 62,1,1-5 (1972)

16. Berges, W., M. Wienbeck
Funktionstests.
In: Blum, A.L., J.R. Siewert (Hrsg): Refluxtherapie.
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1981, 30

17. Bernstein, L.M., L.A. Baker
A clinical test for esophagitis.
Gastroenterology 34,5,760-781 (1958)

18. Blum, A.L., J.R. Siewert
Pathogenese, Diagnostik und konservative Therapie der Refluxkrankheit.
In: Siewert, J.R., A.L. Blum, F. Waldeck (Hrsg): Funktionsstörungen der Speiseröhre.
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1976, 20

19. Blum, A.L., G.J. Krejs
Säureperfusion und pH-Metrie.
In: Siewert, J.R., A.L. Blum, F. Waldeck (Hrsg): Funktionsstörungen der Speiseröhre.
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1976, 14

20. Blum, A.L., J.R. Siewert
Stellenwert diagnostischer Verfahren.
In: Blum, A.L., J.R. Siewert (Hrsg): Refluxtherapie.
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1981, 31

21. Blum, A.L., J.R. Siewert
Klinische Symptomatologie.
In: Blum, A.L., J.R. Siewert (Hrsg): Refluxtherapie.
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1981, 27

22. Boesby, S.
Gastro-oesophageal acid reflux and sphincter pressure in normal human subjects.
Scand J Gastroent 10,731-736 (1975)

23. Boesby, S., T. Madsen, L. Wallin
Acid-sensitive oesophagus.
Scand J Gastroent 15,3,325-238 (1980)

24. Booth, D.J., W.T. Kemmerer, D.B. Skinner
Acid clearing from the distal esophagus.
Arch Surg 96, 731 (1968)

25. Bozymski, E.M., K.J. Herlihy, R.C. Orlando
Barrett's esophagus.
Ann Intern Med 97,1,103-107 (1982)

26. Breen, K.J., G. Whelan
The diagnosis of reflux oesophagitis: an evaluation of five investigative procedures.
Aust N Z J Surg 48,2,156-161 (1978)

27. Brunnen, P.L., A.M. Karmody, C.D. Needham
Severe peptic esophagitis.
Gut 10,831-837 (1969)

28. Castell, D.O., L.D. Harris
Hormonal control of gastroesophageal sphincter strength.
N Engl J Med 282,868-869 (1970)

29. Cohen, S.
Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease.
Advances Intern Med 21,47 (1976)

30. Cohen, S., L.D. Harris
Does hiatal hernia effect competence of the lower esophageal sphincter?
N Engl J Med 284,1053-1056 (1971)

31. Cohen, S., L.D. Harris
The lower esophageal sphincter.
Gastroenterology 63,6,1066-1073 (1972)

32. Cross, F.S., O.H. Wangensteen
Role of bile and pancreatic juice in production of esophageal erosions and anemia.
Proc Soc Exp Biol Med 77,862-867 (1951)

33. Cummins, A.J.
Gastric analysis. Methods and interpretation.
In: Thompson, C.M., D. Berkowith, E. Polish (eds): The Stomach.
Grune & Stratton, New York, 1967

34. Danus, O., C. Caspar, A. Larrain, C. Pope
Esophageal reflux - an unrecognized cause of recurrent obstructive bronchitis in children.
J Pediatr 89,220-224 (1976)

35. DeMeester, T.R., L.F. Johnson, G.J. Joseph, M.S. Toscano, A.W. Hall, D.B. Skinner
Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease.
Ann Surg 184,459-470 (1976)

36. DeMeester, T.R., L.F. Johnson
The evaluation of objective measurement of gastroesophageal reflux and their contribution to patient management.
Surg Clin North Am 56,1,39-53 (1976)

37. DeMeester, T.R., J.A. Wernly, A.G. Little, Ching-I-Wang, C.A. Pellegrini, P. Klementschitsch, L.F. Johnson, G. Bermudez, D.B. Skinner
Technique, indications and clinical use of 24 hour esophageal pH monitoring.
J Thorac Cardiovasc Surg 79,5,656-670 (1980)

38. Dennish, G.W., D.O. Castell
Inhibitory effect of smoking on the lower esophageal sphincter.
N Engl J Med 284,1136-1139 (1971)

39. Dent, J., W.J. Dodds, R.H. Friedman, Toshikazu Sekiguchi, W.J. Hogan, R.C. Arndorfer, D.J. Pethrie
Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects.
J Clin Invest 65,256-267 (1980)

40. Dodds, W.J., W.J. Hogan, W.N. Miller
Reflux esophagitis.
Am J Dig Dis 21,1,49-67 (1976)

41. Dodds, W.J., J. Dent, W.J. Hogan
Pregnancy and the lower esophageal sphincter.
Gastroenterology 74,6,1334-1336 (1978)

42. Dodds, W.J., W.J. Hogan, J.F. Helm, J. Dent
Pathogenesis of reflux esophagitis.
Gastroenterology 81,376-394 (1981)

43. Dodds, W.J., J. Dent, W.J. Hogan, J.F. Helm, R. Hauser, G.K. Patel, M.S. Egide
Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis.
N Engl J Med 307,25,1547-1552 (1982)

44. Domschke, W., S. Domschke
Magensekretionsanalyse.
In: Domschke, W., H. Koch (Hrsg): Diagnostik in der Gastroenterologie, Teil 2
Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1979

45. Donner, M.W., M.L. Silbiger, P. Hookman, T.R. Hendrix
Acid barium swallows in the radiographic evaluation of clinical esophagitis.
Radiology 87,220-225 (1966)

46. Dornhorst, A.C., K. Harrison, J.W. Pierce
Observations on the normal esophagus and cardia.
Lancet 1,695-698 (1954)

47. Eastwood, G.L., D.O. Castell, R.H. Higgs
Experimental esophagitis in cats impairs lower esophageal sphincter pressure.
Gastroenterology 69,1,146-153 (1975)

48. Eckardt, V.F., B. Adami
Die transmurale elektrische Potentialdifferenz des Ösophagus bei Patienten mit Refluxsymptomatik.
Z Gastroenterol 17,578 (1979)

49. Eckardt, V.F.
Gastroösophagealer Reflux als Begleitkrankheit.
In: Blum, A.L., J.R. Siewert (Hrsg): Refluxtherapie.
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1981, 7

50. Ferguson, D.J., E. Sanchez-Palomera, Y. Sako, H.W. Clatworthy, R.W. Toon, O.H. Wangensteen
Studies on experimental esophagitis.
Surgery 28,1022-1039 (1950)

51. Fisher, R.S., L.S. Malmud, G.S. Roberts, I.F. Lobis
Gastroesophageal scintiscanning to detect and quantitate gastro-esophageal reflux.
Gastroenterology 70,3,301-308 (1976)

52. Fisher, R.S., L.S. Malmud, G.S. Roberts, I.F. Lobis
The lower esophageal sphincter as a barrier to gastroesophageal reflux.
Gastroenterology 72,1,19-22 (1977)

53. Gillison, E.W., A.M. DeCastro, L.M. Nyhus, K. Kusakari, C.T. Bombeck
The significance of bile in reflux esophagitis.
Surg Gynecol Obstet 132,419-424 (1972)

54. Girardi, M., A.L. Blum
Refluxkrankheit - ein akzeptiertes Krankheitsbild?
In: Blum, A.L., J.R. Siewert (Hrsg): Refluxtherapie.
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1981, 1

55. Goldberg, H.I., W.J. Dodds, S. Gee, C. Montgomery, F. Zboralske
Role of acid and pepsin in acute experimental esophagitis.
Gastroenterology 56,2,223-230 (1969)

56. Hafter, E.
Hiatushernia.
In: Vantrappen, G., J. Hellemans (eds): Diseases of the esophagus.
Handbuch der Inneren Medizin, Band III/1
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1974

57. Hamperl, H.
Peptische Ösophagitis.
Verh Dtsch Ges Pathol 27,208-215 (1934)

58. Hansen, A.T.
A self recording electronic osmometer for quick direct measurements of colloid osmotic pressure in small samples.
Acta physiolog Scand 53,197 (1961)

59. Harmon, J.W., L.F. Johnson, C.L. Maydonovitch
Effects of acid and bile salts on the rabbit esophageal mucosa.
Dig Dis Sci 26,1,65-72 (1981)

60. Heitmann, P.
Störungen der Speiseröhrenfunktion bei Diabetikern.
In: Siewert, J.R., A.L. Blum, F. Waldeck (Hrsg): Funktionsstörungen der Speiseröhre.
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1976, 26

61. Hellemans, J., G. Vantrappen
Pathogenese der Ösophagitis und Refluxkrankheit.
In: Blum, A.L., J.R. Siewert (Hrsg): Refluxtherapie.
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1981, 5

62. Helm, W.J., J.F. Schlegel, C.F. Code
Identification of the gastroesophageal mucosal junction by transmucosal potential in healthy subjects and patients with hiatal hernia.
Gastroenterology 48,25-32 (1965)

63. Helm, W.J., W.J. Dodds, W.J. Hogan, M.S. Egide, C. Wood
Flow and acid neutralization capacity in human saliva.
Gastroenterology 78, 1181 (1980)

64. Henderson, R.D., G. Marryatt
Characteristics of esophageal pain.
Acta med Scand 644,49-51 (1981)

65. Hogan, W.J., S.R. Viegas de Andrade, D.H. Winship
Ethanol-induced acute esophageal motor dysfunction.
J Appl Physiol 32,755 (1972)

66. Ismail-Beigi, F., P.R. Horton, C.E. Pope
Histological consequences of gastroesophageal reflux in man.
Gastroenterology 58,2,163-174 (1970)

67. Ismail-Beigi, F., C.E. Pope
Distribution of the histological changes of gastroesophageal reflux in the distal esophagus of man.
Gastroenterology 66,1109-1113 (1974)

68. Jennewein, H.M., F. Waldeck
Pharmakologie des unteren Ösophagussphinkters.
In: Siewert, J.R., A.L. Blum, F. Waldeck (Hrsg): Funktionsstörungen der Speiseröhre.
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1976, 6

69. Johnson, L.F., T.R. DeMeester
24-hour-pH-monitoring of the distal esophagus, a quantitative measurement of gastroesophageal reflux.
Am J Gastroent 62,325-332 (1974)

70. Johnson, L.F., T.R. DeMeester, R.C. Haggitt
Esophageal epithelial response to gastroesophageal reflux.
Am J Dig Dis 23,6,498-509 (1978)

71. Joseph, W.L., R.A. Rivera, D.A. O'Kieffe, G.W. Geelhoed, W.S. McCune
Management of postoperative alkaline reflux gastritis.
Ann Surg 177,6,655-659 (1973)

72. Kaufman, S.E., M.D. Kaye
Induction of gastro-esophageal reflux by alcohol.
Gut 19,336-338 (1978)

73. Kaye, M.D., J.P. Showalter
Pyloric incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux.
J Lab Clin Med 83,2,198-206 (1974)

74. Khan, T.A., B.W. Shragge, J.S. Crispin, J.F. Lind
Esophageal motility in the elderly.
Am J Dig Dis 22,1049-1054 (1977)

75. Kivilaakso, E., D. Fromm, W. Silen
Effect of bile salts and related compounds on isolated esophageal mucosa.
Surgery 87,280-285 (1980)

76. Kjellen, G., L. Tibbling
Influence of body position, dry and water swallows, smoking and alcohol on esophageal acid clearing.
Scand J Gastroent 13,287-288 (1978)

77. Kobayashi, S., T. Kasugai
Endoscopic and biopsy criteria for the diagnosis of esophagitis with fiberoptic esophagoscope.
Am J Dig Dis 19,345-352 (1974)

78. Kramer, P.
Does a sliding hiatus hernia constitute a destinct clinical entity?
Gastroenterology 57,442-448 (1969)

79. Krejs, G.J., P. Peter
Ösophagus bei Sklerodermie und anderen Kollagenosen.
In: Siewert, J.R., A.L. Blum, F. Waldeck (Hrsg): Funktionsstörungen der Speiseröhre.
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1976, 28

80. Krejs, G.J., U. Seefeld, H.H. Brändli, B.A. Bron, G. Caro, P. Schmid
Gastro-oesophageal reflux disease: correlation of subjective symptoms with 7 objective esophageal function tests.
Acta Hepato-Gastroenterol 23,130-140 (1976)

81. Kunath, U.
Neue Aspekte zur Pathogenese der Hiatusgleithernie und Reflux-ösophagitis.
Dtsch Med Wochenschr 104,222-225 (1979)

82. Lillemore, K.D., L.F. Johnson, J.W. Harmon
Role of components of the gastroduodenal contents in experimental acid esophagitis.
Surgery 92,2,276-284 (1982)

83. Lloyd, D.A., I.T. Borda
Food-induced heartburn: effect of osmolality.
Gastroenterology 80,740-741 (1981)

84. Lortat-Jacob, J.L.
L'endobrachy-oesophage.
Ann Chir 11,1247 (1957)

85. McCallum, R.W., D.M. Berkowith, E. Lerner
Gastric emptying in patients with gastroesophageal reflux.
Gastroenterology 80, 285-291 (1981)

86. Mellow, M.H., L. Walt, O. Haye
Cardiovascular response to esophageal acid perfusion in coronary disease.
Gastroenterology 80,1230 (1981)

87. Meyer, W., F. Vollmar, W. Bär
Barrett-esophagus following total gastrectomy. A contribution to its pathogenesis.
Endocsopy 2,121-126 (1979)

88. Michelson, E., C.I. Siegel
The role of the phrenico-oesophageal ligament in lower esophageal sphincter.
Surg Gynecol Obstet 119,1291-1294 (1964)

89. Moffat, R.C., E.M. Berkas
Bile esophagitis.
Arch Surg 91,963-966 (1965)

90. Moraes-Filho, J.P. De, A. Bettarello
Lack of specifity of the acid perfusion test in duodenal ulcer patients.
Am J Dig Dis 19,9,785-790 (1974)

91. Nagler, R., H.M. Spiro
Heartburn in late pregnancy. Manometric studies of esophageal motor function.
J Clin Invest 40,954-970 (1961)

92. Nebel, O.T., D.O. Castell
Lower esophageal sphincter pressure changes after food ingestion.
Gastroenterology 63,778-781 (1972)

93. Orlando, R.C., E.M. Bozymski
Heartburn in pernicious anemia - a consequence of bile reflux.
N Engl J Med 289,522-523 (1973)

94. Palmer, E.D.
Subacute erosive ("peptic") esophagitis associated with achlorhydria.
N Engl J Med 262,18,927-929 (1960)

95. Palmer, E.D.
The hiatus hernia-esophagitis-esophageal stricture complex: 20-year prospective study.
Am J Med 44,566-579 (1968).

96. Pellegrini, C.A., T.R. DeMeester, J.A. Wernly, L.F. Johnson, D.B. Skinner
Alkaline gastroesophageal reflux.
Am J Surg 135,177-184 (1978)

97. Pope, C.E.
A dynamic test of sphincter strength: its application to the lower esophageal sphincter.
Gastroenterology 52,5,779-786 (1967)

98. Price, S.F., K.W. Smithson, D.O. Castell
Food sensitivity in reflux esophagitis.
Gastroenterology 75,2,240-243 (1978)

99. Redo, S.F., W.A. Barnes, A.O. De la Sierra
Perfusion of canine esophagus with secretions of the upper gastro-intestinal tract.
Ann Surg 149,556-564 (1959)

100. Richter, J.E., D.O. Castell
Gastroesophageal reflux: pathogenesis, diagnosis and therapy.
Ann Intern Med 97,1,93-103 (1982)

101. Safaie-Shirazi, S., L. DenBesten, W.L. Zike
Effect of bile salts on the ionic permeability of the esophageal mucosa and their role in the production of esophagitis.
Gastroenterology 68,4,728-733 (1975)

102. Salo, J.A., E. Kivilaakso
Role of luminal H^+ in the pathogenesis of experimental esophagitis.
Surgery 92,1,61-68 (1982)

103. Salo, J.A., V.P. Letho, E. Kivilaakso
Morphological alterations in experimental esophagitis - light microscopic and scanning and transmission electron microscopic study.
Dig Dis Sci 28,5,440-448 (1983)

104. Sandler, R.S.
Bernstein (acid perfusion) test.
In: Drossman, D.A. (ed): Manual of gastroenterologic procedures, No. 7
Raven Press, New York, 1982

105. Savary, M., G. Miller
Der Ösophagus - Lehrbuch und endoskopischer Atlas.
Grassmann, Solothurn, 1977

106. Schumpelick, V.
Duodenogastraler Reflux und Ösophagitis.
In: Blum, A.L., J.R. Siewert (Hrsg): Refluxtherapie.
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1981, 8

107. Seefeld, U., G.J. Krejs, R.E. Siebenmann, A.L. Blum
Esophageal histology in gastroesophageal reflux - morphometric findings in suction biopsies.
Am J Dig Dis 22,11,956-964 (1977)

108. Siegel, C.I., T.R. Hendrix
Esophageal motor abnormalities induced by acid perfusion in patients with heartburn.
J Clin Invest 42,5,686-695 (1963)

109. Siegrist, P.W., G.J. Krejs, A.L. Blum
Symptomatik der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit.
Dtsch Med Wochenschr 42,18,2088-2094 (1974)

110. Siewert, R., M. Wienbeck, F. Waldeck, P. Heitmann, H.M. Jennewein, A.L. Blum
Manometrie und gastroösophagealer Verschluß - Versuch einer Wertung.
Gastroenterology 15,333-334 (1977)

111. Siewert, R., H.F. Weiser, H.J. Peiper
Endobrachyösophagus und Adenocarcinom der Speiseröhre.
Chirurg 50,675 (1979)

112. Siewert, J.R., A.L. Blum
Wann ist eine Refluxkrankheit kompliziert?
In: Blum, A.L., J.R. Siewert (Hrsg): Refluxtherapie.
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1981, 38

113. Skinner, D.B., D.J. Booth
Assessment of distal esophageal function in patients with hiatal hernia and/or gastroesophageal reflux.
Ann Surg 172,627-637 (1970)

114. Skinner, D.B., T.R. Hendrix
Diagnostic tests, chapter 7.
In: Skinner, D.B., R.H. Belsey, T.R. Hendrix, G.D. Zuidema (eds):
Gastroesophageal reflux and hiatal hernia.
Little, Brown, Boston, 1972

115. Sladen, G.E. R.H. Riddell, J.M.T. Willoughby
Oesophagoscopy, biopsy and acid perfusion test in diagnosis of "reflux oesophagitis".
Br Med J 1,71-76 (1975)

116. Sonnenberg, A.
Epidemiologie und Spontanverlauf der Refluxkrankheit.
In: Blum, A.L., J.R. Siewert (Hrsg): Refluxtherapie.
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1981, 6

117. Stanciu, C., J.R. Bennett
Oesophageal acid clearing: one factor in the production of reflux oesophagitis.
Gut 15,852-857 (1974)

118. Stanciu, C., J.R. Bennett
Smoking and gastro-oesophageal reflux.
Br Med J 3,793-795 (1972)

119. Stol, D.W., G.M. Murphy, J.L. Collis
Duodeno-gastric reflux and acid secretions in patients with symptomatic hiatal hernia.
Scand J Gastroent 9,97-101 (1974)

120. Tatelman, M., M.K. Keech
Esophageal motility in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and scleroderma.
Radiology 86,1041-1046 (1966)

121. Tocornal, J.A., H.D. Snow, E.W. Fonkalsrud
A mucosal flap valve mechanism to prevent gastroesophageal reflux and esophagitis.
Surgery 64,519-523 (1968)

122. Trüber, E., J. Treichel
Zur Röntgendiagnose des peptischen Ösophagusulkus.
Fortschr Röntgenstr 128,111-115 (1978)

123. Tuttle, S.G., M.I. Grossman
Detection of gastrooesophageal reflux by simultaneous measurement of intraluminal pressure and pH.
Proc Soc Exp Biol 98,225 (1958)

124. Tuttle, S.G., A. Bettarello, M.I. Grossman
Esophageal acid perfusion test and a gastroesophageal reflux test in patients with esophagitis.
Gastroenterology 38,6,861-872 (1960)

125. Uchida, Y., T. Yak Luo, K. Azekura, Y. Kotake, J. Shirabe, Y. Tsuji
Experimental studies of reflux esophagitis following total gastrectomy in rats - pathogenesis and treatment.
Res Exp Med 181,1-10 (1982)

126. Van Thiel, D.H., J.S. Galaver, A.B. Skobha, N. Joshi, R.K. Sara, J. Stremple
Heartburn in pregnancy.
Gastroenterology 72,666-668 (1977)

127. Van Thiel, D.H., J.S. Galaver, J. Stremple
Lower esophageal sphincter pressure in women using oral contraceptives.
Gastroenterology 71, 232-234 (1976)

128. Weinstein, W.M., E.R. Bogoch, K.L. Bowes
The normal human esophageal mucosa: a histological reappraisal.
Gastroenterology 68,1,40-44 (1975)

129. Weihrauch, T.R., G.W. Korting, K. Ewe, G. Vogt
Esophageal dysfunction and its pathogenesis in progressive systemic sclerosis.
Klin Wochenschr 56,963-968 (1978)

130. Welch, R.W., K. Luckman, P. Ricks, S.T. Drake, G. Bannayan, L. Owensby
Lower esophageal sphincter pressure in histologic esophagitis.
Dig Dis Sci 25,6,420-426 (1980)

131. Winkelstein, A.
Peptic esophagitis - a new clinical entity.
JAMA 104,906-909 (1935)

132. Winnans, C.S., L.D. Harris
Quantitation of lower esophageal sphincter competence.
Gastroenterology 52,773-778 (1967)

133. Winter, H.S., J.L. Madara, R.J. Stafford, R.J. Grand, J. Quinlan, H. Goldman
Intraepithelial eosinophils: a new diagnostic criterion for reflux esophagitis.
Gastroenterology 83,818-823 (1982)

134. Witte, J.
Wertigkeit diagnostischer Methoden bei der Refluxösophagitis.
Langenbecks Arch Chir 347,279-283 (1978)

135. Wolf, B.S.
Sliding hiatal hernia: the need for redefinition.
Am J Roentgenol 117,231-247 (1973)

136. Wright, R.A., A.L. Hurwitz
Relationship of hiatal hernia to endoscopically proved reflux esophagitis.
Dig Dis Sci 24,311-313 (1979)

An dieser Stelle danke ich

- Herrn Professor Dr. med. K. E. Hampel und Herrn Oberarzt Dr. med. H.-D. Janisch für die Überlassung des Themas und die tatkräftige und großzügige Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit

- Herrn Professor Dr. G. Fuchs (Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation, Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin) für die statistische Beratung bei der Planung und Auswertung der Arbeit

- Herrn Privat-Dozent Dr. med. F. Pfannkuch (Institut für Pathologie, Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin) für die Mithilfe bei der Auswertung der histologischen Präparate

Lebenslauf

Am 31.12.1954 wurde ich, Ursel Degenhardt, als Tochter des Angestellten Hermann Degenhardt und seiner Ehefrau Grete, geb. Biemüller, in Bremen geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule an der Delmestraße in Bremen von 1961 bis 1965 wechselte ich auf das Gymnasium am Leibnizplatz über, an dem ich am 22.05.1973 das Abitur ablegte.

Nach einer Ausbildung zur Krankenpflegehelferin (1974/1975) arbeitete ich zwei Jahre in der Gynäkologischen Abteilung des Zentralkrankenhauses St.-Jürgen-Straße in Bremen.

Im April 1977 begann ich in Berlin am Klinikum Charlottenburg der Freien Universität eine Ausbildung als Krankenschwester, die ich am 30.09.1979 mit dem Staatsexamen abschloß.

Seit dem Sommersemester 1979 studiere ich an der Freien Universität Berlin Humanmedizin. Nach dem Bestehen der Ärztlichen Vorprüfung (1981), des ersten (1982) und des zweiten Abschnitts (1984) der Ärztlichen Prüfung habe ich im April 1985 das Studium mit dem 3. Staatsexamen abgeschlossen.